

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2002-47272
(P2002-47272A)

(43) 公開日 平成14年2月12日 (2002. 2. 12)

| (51) Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テマコード [*] (参考) |
|---------------------------|------|----------------|-------------------------|
| C 0 7 D 211/28 | | C 0 7 D 211/28 | 4 C 0 5 4 |
| A 6 1 K 31/445 | | A 6 1 K 31/445 | 4 C 0 6 3 |
| 31/4525 | | 31/4525 | 4 C 0 8 6 |
| 31/453 | | 31/453 | |
| 31/454 | | 31/454 | |

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 93 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-225300 (P2000-225300)

(22) 出願日 平成12年7月26日 (2000. 7. 26)

(71) 出願人 000002831

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(72) 発明者 三村 哲哉

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第

一製薬株式会社東京研究開発センター内

(72) 発明者 川尻 慎一

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第

一製薬株式会社東京研究開発センター内

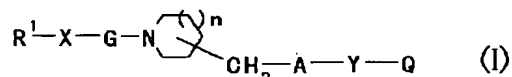
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ポリアミンアミド誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 脳梗塞発症後の遅発性神経細胞死を抑制し、老人性痴呆、アルツハイマー病、パーキンソン病などの後遺症を軽減せしめる化合物を提供する。

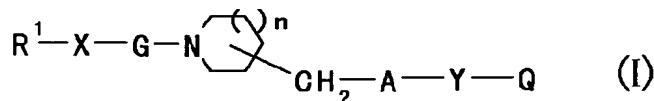
【解決手段】 各種置換基を有する一般式 (I)



で示される化合物及びその塩、並びにそれらの溶媒和物。特に好ましい例として、N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル] 1, 4-ブタンジアミンなどがある。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)



(式中、 R^1 は、アリール基、アリールカルボニル基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、複素環基、架橋環式炭化水素基、縮合多環式炭化水素基、アントラキノリル基、2, 3, 4, 6-テトラ- O -ベンジル- D -グルコピラノシルオキシ-ナフチル基、アラルキルカルボニルアミノ基、アラルキルカルボニルアミノアルキルカルボニルアミノ基、複素環置換アルキルカルボニルアミノ基、複素環置換アルキルアミノカルボニル基を意味し、これらは、ハロゲン原子；水酸基；アルキル基；アルコキシ基；ハロゲンアルキル基；アミノ基；アルキルアミノ基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲンアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいアリール基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲンアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいシクロアルキル基；から選ばれる基を1個以上有してもよい。Xは、単結合、アルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基または単環性の複素環基を意味し、これらの基は、ハロゲン原子；水酸基；アルキル基；アルコキシ基；ハロゲンアルキル基；アミノ基；アルキルアミノ基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲンアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいアリール基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲンアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいシクロアルキル基；カルバモイルアルキル基；から選ばれる基を1個以上有してもよい。Gは、カルボニル基またはスルフォニル基を意味する。nは、0または1から3の整数を意味する。Aは、 NR^2 、酸素原子、イオウ原子または単結合を意味する(R^2 は、水素原子、アルキル基または水酸基を意味する。)。Yは、アルキレン基、アルキニレン基またはアルケニレン基を意味する。Qは、 $-NR^3R^4$ 、 $-OR^5$ または $-SR^5$ を意味する(R^3 及び R^4 は、各々独立して、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アラルキル

【化1】

基、複素環基、複素環置換アルキル基、アルケニル基、アルキニル基または架橋環式炭化水素基を意味し、これらの基は、ハロゲン原子；水酸基；アルキル基；アルコキシ基；ハロゲンアルキル基；アミノ基；アルキルアミノ基；アミノアルキル基；シアノ基；カルバモイル基；アルキルチオ基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲンアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいアリール基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲンアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいアラルキル基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲンアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよい複素環基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲンアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいシクロアルキル置換アルキルアミノ基；からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよい。また、 R^3 及び R^4 は一緒になって、 R^3 及び R^4 が結合している窒素原子と共に3員から7員の環を形成してもよく、形成した環には酸素原子又はイオウ原子を含んでもよい。さらに、形成した環には1個以上の置換基を有してもよく、これら環上の置換基が一緒になって環を形成し、 $-NR^3R^4$ 全体として縮合環となってもよい。 R^5 は、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、複素環置換アルキル基、シクロアルキル置換アルキル基またはアラルキル基を意味し、これらは、ハロゲン原子；水酸基；アルキル基；アルコキシ基；ハロゲンアルキル基；アミノ基；アルキルアミノ基；アミノアルキル基；シアノ基；カルバモイル基；アルキルチオ基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲンアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいアリール基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲンアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいアラルキル基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲンアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよい複素環基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲンアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいシクロアルキル置

換アルキルアミノ基；からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよい。))で示される化合物及びその塩、並びにそれらの溶媒和物

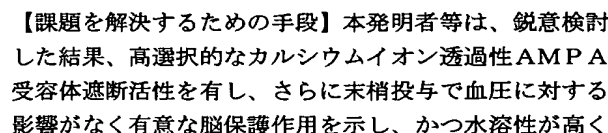
【発明の詳細な説明】

【発明の属する分野】本発明は、グルタメート受容体拮抗作用を有し、中でもカルシウム透過性AMPA(2-アミノ-3-(3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾール)プロピオン酸)受容体に高い選択性を有するポリアミンアミド誘導体に関する。更に、これらポリアミンアミド誘導体、またはそれらの塩と、製薬学的に許容される担体からなる医薬組成物に関する。

【従来の技術】グルタミン酸は、中枢神経系における興奮性神経伝達物質であり、哺乳類の脳、脊髄などの中枢神経系、並びに甲殻類及び昆虫類などの神経筋接合部における興奮性伝達物質として知られており、運動、感覚などの生体の基本的な機能の維持ばかりではなく、記憶、学習、精神活動に関わっていると考えられているシナプス可塑性に関与している(川合述史ら、神経進歩、35巻、953-960頁(1991年))。グルタミン酸が脳内に過剰に放出されることにより、脳神経細胞死が引き起こされる。脳神経細胞壊死は、脳梗塞、癲癇、老人性痴呆、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病などに関与していると考えられており、グルタミン酸の過剰な放出から脳細胞を保護する薬剤の研究が盛んに行われている(松本昌泰ら、Geriatric Medicine、36巻、735-741頁(1998年))。また、網膜虚血時における網膜神経細胞壊死にもグルタミン酸の過剰放出が関与していることが示唆されており、眼科領域における薬剤の開発も期待されている(山本哲也、日眼会誌、103巻、567-568頁、1999年))。グルタミン酸の受容体は、電気生理学的、神経化学的に分類され、NMDA(N-メチル-D-アスパルテート)受容体、非-NMDA受容体(AMPA(2-アミノ-3-(3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾール)プロピオン酸)受容体及びカイネート受容体)、メタボトロピックグルタメート受容体の3グループに分類されている。これら受容体のサブユニットの分子構造は、遺伝子工学の進歩によって、明らかにされつつある。AMPA受容体は、カルシウム透過性とは非透過性の2種類に大別される。AMPA受容体は、GluR1からGluR4の4種のサブユニット4ないし5個から構成されている。このうちGluR2がカルシウム透過性を決める因子であり、このサブユニットを含むAMPA受容体はカルシウム透過性を示さないことが明らかにされた(S. Heinemann et. al., Science, 253, 1028-1031(1991))。一過性の脳虚血の後、数日を経て遅発性の神経細胞壊死が海馬、線条体背外側部に限局して起こる、いわゆる遅発性神経細胞死は、脳梗塞予後の空間記憶障害等の重篤な後遺症を引

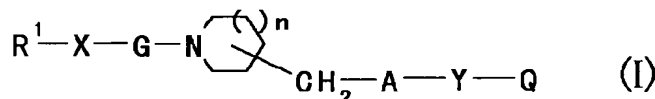
き起こす。脳虚血に陥ると、細胞内にカルシウムイオンが一過性に流入するが、2時間程度で一度もとのレベルに戻ることが知られている。そして、24から72時間にかけて再びカルシウムイオン濃度が上昇する現象が起こり、その結果、遅発性神経細胞死を引き起こすものと言われている。虚血直後に起こる神経細胞死は、NMDA受容体由来するものと考えられている。海馬におけるカルシウムイオン濃度の上昇は2、3日経過して徐々に増加し、遅発性脳神経細胞死と対応している(川合述史ら、実験医学、11巻、197-203頁(1993年))。坪川ら(J. Neurophysiol., 74, 218-225(1995))は、スナネズミ海馬からのスライス標本を用いて、海馬CA1細胞のグルタミン酸受容体による電流変化を調べ、虚血後のCA1細胞ではシナプス後電流の持続時間がコントロールに比べて長くなり、この電流はNMDA受容体アンタゴニストによっては殆ど抑制されないカルシウムイオンの細胞内流入による電流成分をもつことを明らかにした。即ち、虚血後のCA1細胞ではカルシウムイオン透過性を持つ非NMDA型受容体が増加したことを示唆した。一方、AMPAやカイニン酸によって開くチャネル電流がクモ毒に含まれるJSTX-3によって強力に阻害されることを見出した。このJSTX-3はAMPA受容体のカルシウムイオン透過性チャネルのみを特異的に阻害することが知られている(M. Keller et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 6528-6532(1993))。また、虚血後のラットにおいて、非NMDA型グルタミン酸受容体サブユニット遺伝子の発現を調べると、カルシウムイオン透過性をなくすGluR2サブユニットの発現量が著明に低下し、その結果カルシウム透過性AMPA受容体が増加することが報告されている(D. E. Pellegrini-Giampietro et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89, 10499-10503(1992))。したがって、遅発性神経細胞死を抑制するためには、AMPA受容体を阻害することが必須と考えられる。しかしながら、AMPA受容体は脳細胞の生理的機能を調節する重要な機能を果たしており、完全に阻害することは副作用につながると考えられる。脳保護薬として多くの薬剤の臨床成績が報告され、例えばNMDA受容体拮抗作用を有する薬剤としてMK-801、非-NMDA受容体拮抗薬としてNBQXなどが報告されている。しかしながら、これらの薬剤は幻覚などの精神障害をきたしたり、水溶性の低さから腎臓における析出などの副作用のため、未だ医療の場に供されたものはないのが現状である。また、AMPA受容体のなかのカルシウム透過性AMPA受容体のみを遮断することが報告されたジョロウグモ毒(JSTX-3)や、この単純化合物であるナフチルアセチルスベルミン(NAS)は、脳

【化2】



点滴剤として使い易い、脳梗塞における遅発性脳細胞壊死を抑制することが可能な化合物を見出し、本発明を完成した。本発明化合物は、脳梗塞ばかりではなく、癲癇、老人性痴呆、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、などにおける脳神経細胞保護薬として用いることができる。即ち、一般式（I）

【化3】



(式中、R¹は、アリール基、アリールカルボニル基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、複素環基、架橋環式炭化水素基、縮合多環式炭化水素基、アントラキノリル基、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジルーD-グルコピラノシルオキシ-ナフチル基、アラルキルカルボニルアミノ基、アラルキルカルボニルアミノアルキルカルボニルアミノ基、複素環置換アルキルカルボニルアミノ基、複素環置換アルキルアミノカルボニル基を意味し、これらは、ハロゲン原子；水酸基；アルキル基；アルコキシル基；ハロゲノアルキル基；アミノ基；アルキルアミノ基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲノアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいアリール基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲノアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいアラルキル基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲノアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいシクロアルキル基；から選ばれる基を1個以上有してもよい。Xは、単結合、アルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基または単環性の複素環基を意味し、これらの基は、ハロゲン原子；水酸基；アルキル基；アルコキシル基；ハロゲノアルキル基；アミノ基；アルキルアミノ基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲノアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいアリール基；ハロゲン原

水、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲンアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいアラルキル基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲンアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいシクロアルキル基；カルバモイルアルキル基；から選ばれる基を1個以上有してもよい。Gは、カルボニル基またはスルフォニル基を意味する。nは、0または1から3の整数を意味する。Aは、 NR^2 、酸素原子、イオウ原子または単結合を意味する(R^2 は、水素原子、アルキル基または水酸基を意味する。)。Yは、アルキレン基、アルキニレン基またはアルケニレン基を意味する。Qは、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{OR}^5$ または $-\text{SR}^5$ を意味する(R^3 及び R^4 は、各々独立して、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アラルキル基、複素環基、複素環置換アルキル基、アルケニル基、アルキニル基または架橋環式炭化水素基を意味し、これらの基は、ハロゲン原子；水酸基；アルキル基；アルコキシル基；ハロゲンアルキル基；アミノ基；アルキルアミノ基；アミノアルキル基；シアノ基；カルバモイル基；アルキルチオ基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲンアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいアリール基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲンアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいアラルキル基；ハロゲン原子、水

酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲンアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよい複素環基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲンアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいシクロアルキル置換アルキルアミノ基；からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよい。また、 R^3 及び R^4 は一緒になって、 R^3 及び R^4 が結合している窒素原子と共に3員から7員の環を形成してもよく、形成した環には酸素原子又はイオウ原子を含んでもよい。さらに、形成した環には1個以上の置換基を有してもよく、これら環上の置換基が一緒になって環を形成し、 $-NR^3R^4$ 全体として縮合環となってもよい。 R^5 は、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、複素環置換アルキル基、シクロアルキル置換アルキル基またはアラルキル基を意味し、これらは、ハロゲン原子；水酸基；アルキル基；アルコキシル基；ハロゲンアルキル基；アミノ基；アルキルアミノ基；アミノアルキル基；シアノ基；カルバモイル基；アルキルチオ基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲンアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいアリール基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲンアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいアラルキル基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲンアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよい複素環基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲンアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいシクロアルキル置換アルキルアミノ基；からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよい。)。で示される化合物及びその塩、並びにそれらの溶媒和物を提供するものである。また、本発明は、上記化合物及びその塩、並びにそれらの溶媒和物を有効成分とする、脳梗塞、癲癇、老人性痴呆、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病などにおける脳神経細胞死抑制剤を提供するものである。本願明細書で用いる用語を以下に解説する。アルキル基とは、炭素数1から6の直鎖状または分枝状のアルキル基であり、具体的には、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基、第三ブチル基をあげることができる。シクロアルキル基としては、具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基をあげることができる。アルケニル基とは、炭素数が2から6の直鎖状または分枝状のアルケニル基であり、具体的にはビニル基、プロペニル基をあげることができる。アルキニル基とは、炭素数2から6の直鎖状または

分枝状のアルキニル基であり、具体的にはエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基をあげることができる。アルキレン基とは、炭素数2から6の直鎖状または分枝状のアルキレン基であり、具体的にはプロピレン基、ブチレン基、ペンチレン基をあげることができる。アリール基としては、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、アントリル基、フェナントリル基などをあげることができ、これらは置換基を有してもよい。複素環基とは、窒素原子、酸素原子及びイオウ原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を含有する5から6員環の複素環及び該複素環がベンゼン環と縮合した2環性の複素環から導かれる基をいい、具体的にはピリジル基、チアゾイル基、ベンズチアゾリル基、イミダゾリル基、ベンズイミダゾリル基、オキサゾリル基、ベンズオキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ピリミジル基、インドリル基、ピラジリル基、トリアジニル基、ピラゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、チエノ基、フリル基をあげることができる。アラルキル基とは、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基等のアリール基に炭素数1から5のアルキレン基が結合した基であり、具体的にはベンジル基、フェニルエチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基をあげることができ、これらはアリール基部分に置換基を有してもよい。複素環置換アルキル基とは、窒素原子、酸素原子、もしくはイオウ原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を含有する複素環基が炭素数1から4のアルキレン基に結合した基を意味し、具体的にはピリジルメチル基、ピリジルエチル基、チアゾイルメチル基、チアゾリルエチル基、ベンズチアゾリルメチル基、ベンズチアゾリルエチル基、イミダゾイルメチル基、イミダゾリルエチル基、ベンズイミダゾリルメチル基、ベンズイミダゾリルエチル基、オキサゾリルメチル基、オキサゾリルエチル基、ベンズオキサゾリルメチル基、ベンズオキサゾリルエチル基、イソオキサゾリルメチル基、イソオキサゾリルエチル基、ピリミジルメチル基、ピリミジルエチル基、インドリルメチル基、インドリルエチル基、ピラジルメチル基、ピラジルエチル基、トリアジニルメチル基、トリアジニルエチル基、ピラゾリルメチル基、ピラゾリルエチル基、キノリルメチル基、キノリルエチル基、イソキノリルメチル基、イソキノリルエチル基、チエノメチル基、チエノエチル基、フリルメチル基、フリルエチル基などをあげることができ、これらは複素環基部分に置換基を有してもよい。縮合多環式炭化水素基とは、飽和又は不飽和の炭化水素環が複数縮合した環から導かれる基を意味し、例えば、フルオレニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル基等が挙げられる。架橋式炭化水素としては、例えば、アダマンタン、ノルボルナン等から導かれる基をあげることができる。アシル基とは、炭素数1から8のアシル基であり、具体的にはホルミル基、アセチル基、プロパノイル基をあげることができる。 R^3 及び

R^4 の定義において、「 R^3 及び R^4 は一緒になって、 R^3 及び R^4 が結合している窒素原子と共に3員から7員の環を形成してもよく、形成した環には酸素原子又はイオウ原子を含んでもよい。」とは、具体的には、アジリジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、ホモピペリジン環、モルフォリン環、チオモルフォリン環、ピペラジン環、ホモピペラジン環等を意味する。また、これらの環の置換基としては、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アシル基、低級アシルオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アリールチオ基、アラルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルフィニル基、アリールスルフォニル基、アリールスルフィニル基、スルファモイル基、モノ低級アルキル置換スルファモイル基、ジ低級アルキル置換スルファモイル基、カルバモイル基、モノ低級アルキル置換カルバモイル基、ジ低級アルキル置換カルバモイル基、アミノ基、モノ低級アルキル置換アミノ基、ジ低級アルキル置換アミノ基、低級アシルアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、ペルフロロ低級アルキル基、ペルフロロ低級シクロアルキル基、イミダゾリル基等をあげることができる。 R^3 及び R^4 の定義において、「さらに、形成した環には1個以上の置換基を有してもよく、これら環上の置換基が一緒になって環を形成し、 $-NR^3R^4$ 全体として縮合環となってもよい。」とは、上記で述べた環上の2個の置換基が一緒になって、その置換基が結合している環構成原子と共に、ベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、シクロヘキサン環、シクロペンタン環、シクロブタン環、シクロプロパン環等を形成し、 R^3 及び R^4 が形成した環と共に $-NR^3R^4$ 全体として2環性の縮合環を形成したものをいう。一般式(I)の化合物は、常法により、無機酸(塩酸、硫酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸など)、有機酸(酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスコルビン酸など)と処理することにより、製薬上許容し得る塩とすることができ、さらには水和物等の溶媒和物ともなり得る。本発明の化合物は、ラセミ体、ラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物、及び個々のジアステレオマー等の光学あるいは幾何異性体及びそれらの混合物の全てを包含するものである。以下に一般式(I)中の各置換基のうち、好ましいものを挙げる。 R^1 は、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよい複素環基が好ましい。 G は、カルボニル基が好ましい。 A は、 NR^2 が好ましく、 R^2 としては水素原子が好ましい。 Q の NR^3R^4 としては、 R^3 または R^4 の一方が水素原子で、他方が置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基が好ましい。 Q の

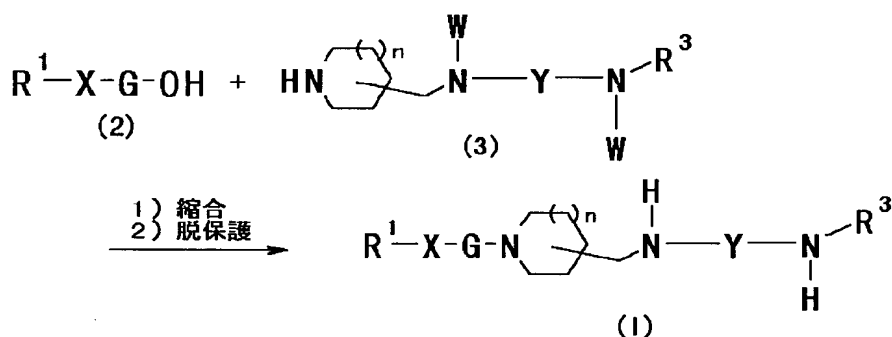
OR^5 または SR^5 の R^5 としては、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基が好ましい。本発明化合物のうち、特に好ましい例としては以下の化合物をあげることができる。 N -シクロヘキシルメチル- N' -[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン、 N -[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]- N' -(ピロリジン-2-イルメチル)-1, 4-ブタンジアミン、 N -[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]- N' -(ピペリジン-2-イルメチル)-1, 4-ブタンジアミン、 N -[1-(アダマンタン-1-イルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]- N' -シクロヘキシルメチル-1, 4-ブタンジアミン、 N -[1-(アダマンタン-1-イルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]- N' -(1-ナフチルメチル)-1, 4-ブタンジアミン、 N -シクロヘキシルメチル- N' -[1-(α -フェニルシクロペンチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン、 N -[1-[ビス(4-ヒドロキシフェニル)アセチル]ピペリジン-4-イルメチル]- N' -シクロヘキシルメチル-1, 4-ブタンジアミン、 N -シクロヘキシルメチル- N' -[1-(α -シクロヘキシルフェニルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン、 N -シクロヘキシルメチル- N' -[1-(2, 3-ジフェニルプロピオニル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン、 N -シクロヘキシルメチル- N' -[1-[2-(4-ヒドロキシフェニル)イソバレルル]ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン、 N -シクロヘキシルメチル- N' -[1-(ペンタフルオロフェニルスルフォニル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン、 N -[1-(6-クロロナフタレン-2-イルスルフォニル)ピペリジン-4-イルメチル]- N' -シクロヘキシルメチル-1, 4-ブタンジアミン、 N -シクロプロピルメチル- N' -[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン、 N -[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]- N' -プロピル-1, 4-ブタンジアミン、 N -シクロヘキシルメチル- N' -[1-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イルカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン、 N -シクロヘキシル- N' -[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン、 N -シクロペンチル- N' -[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン、 N -[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]- N' -(2-ナフチルメチル)-1, 4-ブタン

ジアミン、N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(1-ナフチルメチル)-1,4-ブタンジアミン、N-ベンジル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン、N-(4-クロロベンジル)-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン、N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-イソプロピル-1,4-ブタンジアミン、N-[1-[N-(1-ナフチルアセチル)-L-アスパラギン]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-イソプロピル-1,4-ブタンジアミン、N-[1-(2,3-ジフェニルプロピオニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-イソプロピル-1,4-ブタンジアミン、N-[1-(2,3-ジフェニルプロピオニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-プロピル-1,4-ブタンジアミン、N-[1-(2,3-ジフェニルプロピオニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-エチル-1,4-ブタンジアミン、N-[1-(2,3-ジフェニルプロピオニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-イソブチル-1,4-ブタンジアミン、N-[1-(2,3-ジフェニルプロピオ

ニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-プロパルギル-1,4-ブタンジアミン、N-アリル-N'-[1-(2,3-ジフェニルプロピオニル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン、N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(ダンシル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン、N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-[6-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシルオキシ)-1-ナフチルアセチル]ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン、N-[1-(ダンシル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-2-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン、N-[1-(ダンシル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピロリジン-2-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン、N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(2-ピリジルメチル)-1,4-ブタンジアミン。本発明化合物(I)は、例えば以下に示す製造法1から8に従って製造することができる。

製造法1

【化4】



[式中、 R^1 、X、G、n、Y、 R^3 は、前記と同じものを示す。Wは一般に用いられる窒素原子の保護基であり、例えば第三級ブトキシカルボニル基(Boc基)、ベンジルオキシカルボニル基(Z基)、ベンジル基(Bn基)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基(Fmoc基)等があげられる。]

すなわち、化合物(2)と化合物(3)を縮合せしめアミド化し、保護基(W)を脱離させ、本発明化合物

(I)が製造される。化合物(2)と化合物(3)の縮合反応は、例えばジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、好ましくはジクロロメタン中で、縮合剤として例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,1'-カルボニルイミダゾール、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-

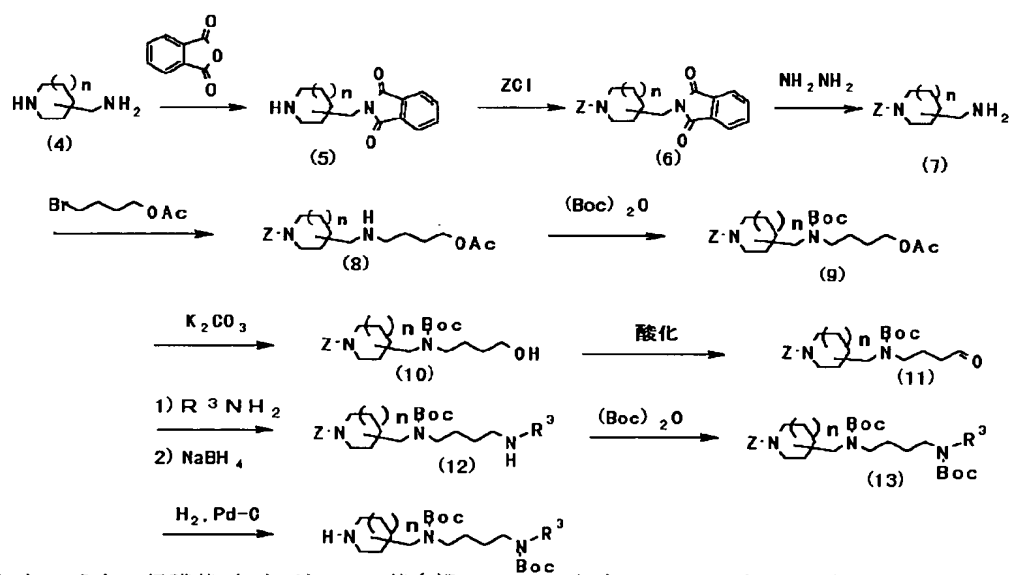
(一般式(I)中、AがNH、
OがNH、R³がHの場合)
エチルカルボジイミド、塩酸塩、シンソトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)フォスホニウムヘキサフルオロフォスフェイトなどを用い、必要ならば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、4-ジメチルアミノピリジンなどの反応促進剤を加え、塩基触媒としてトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの有機塩基触媒、あるいは水酸化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基を用いて行われる。その反応条件は、0℃から100℃で1から48時間、好ましくは10℃から30℃で1から24時間攪拌すればよい。縮合体(3)の保護基(W)を、公知の方法で脱離させ、化合物(I)を得ることができる。例えば、Boc基の場合、塩酸あるいはトリフルオロ酢酸を、またZ基の場合はパラジウム触媒存在下に接触水素還元することにより化合物(I)を得ることができる。別法として、化合物(2)を、酸ハライド($\text{R}^1\text{-X-G-C}$

1)とし、化合物(3)と反応させることによって、化合物(1)を得ることができる。酸ハライド化する方法として、例えば、塩化チオニル、五塩化リン、オキシ塩化リンなどの無機ハロゲン化剤あるいはオキサリルクロリド等の有機ハロゲン化剤を用い、必要ならば溶媒として例えばジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、ジオキサンなどを用い、反応温度としては0℃から200℃で1時間から24時間、好ましくは20℃から100℃で1時間から6時間攪拌すればよい。酸ハライドと化合物

(3)との反応は、例えばジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、クロロホルム、ジオキサン、アセトニトリル、1, 2-ジクロロエタン等の不活性溶媒中で、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、あるいはカ性ソーダ、炭酸カリウム等の無機塩基を用いて行うことができる。あるいは、化合物(2)を活性エステルに変換し、化合物(3)と反応させることによって、化合物(1)を得ることができる。例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド、クロロギ酸エステル、ペンタフルオロフェノール、4-ニトロフェノールなどを化合物(2)と縮合させ、活性エステル化する。この反応は、例えばジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、クロロホルム、ジオキサン、アセトニトリル、1, 2-ジクロロエタン等の不活性溶媒中で、縮合剤、例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、

1, 1'-カルボニルイミダゾール、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェイトなどを用い、必要ならば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、4-ジメチルアミノピリジンなどの反応促進剤を加え、塩基触媒としてトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの有機塩基触媒あるいは水酸化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基を用いて行われる。その反応条件は、0℃から100℃で1から48時間、好ましくは10℃から30℃で1から24時間攪拌すればよい。次に得られた活性エステルを化合物(3)と反応させ、化合物(1)を得ることができる。この反応は、例えばジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、クロロホルム、ジオキサン、アセトニトリル、1, 2-ジクロロエタン等の不活性溶媒中で、必要ならば塩基触媒としてトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの有機塩基触媒、あるいは水酸化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基を用いて行われる。反応温度0℃から100℃で1時間から48時間まで、好ましくは10℃から50℃で1時間から6時間攪拌すればよい。上記製造法1において、化合物(3)は、例えば以下の様に合成することができる。

【化5】



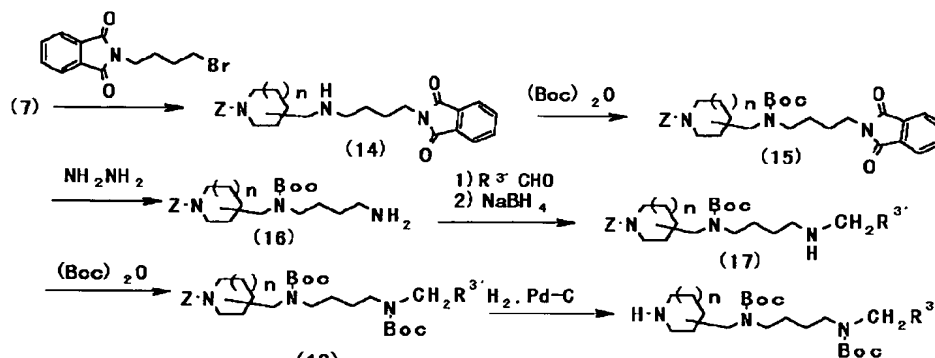
[化合物(3)のうち、保護基(W)がBoc基の場合。式中、n、R³は、前記と同じものを示す。]すなわち、公知の方法を用い以下の様に、(3)を合成した。まず、ジアミン(4)の一級アミン部分をフタルイミド化し、化合物(5)とする。化合物(5)のアミノ基をZ基で保護し、化合物(6)を得る。化合物

(6)にヒドラジンを反応せしめ、化合物(7)とする。化合物(7)に、4-ブロモブチルアセテートを反応せしめ、化合物(8)とする。化合物(8)のアミノ基をBoc基で保護し、化合物(9)とする。化合物(9)に炭酸カリウムを反応させ、アルコール体(10)とする。化合物(10)を公知の酸化反応にかけ、

アルデヒド体 (11) とする。酸化反応としては例えば、塩化オキサリル、ジメチルスルホキシドを用いる方法 (スワン酸化)、クロロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウム等のクロム酸系酸化を用いる方法、テトラ-*n*-プロピルアンモニウム パールテネート、*N*-メチルモルフォリン-*N*-オキシドを用いる方法、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリン-*N*-オキシド及び次亜塩素酸ソーダあるいは、亜臭素酸ソーダ等を用

いる方法などがあげられる。化合物 (11) にアミン (R^3NH_2) を縮合させ、イミンとした後、還元剤により還元し、化合物 (12) を得る。化合物 (12) のアミノ基を Boc 基で保護し、化合物 (13) を得る。化合物 (13) の Z 基を、パラジウム触媒存在下、接触水素還元で脱離し化合物 (3) を得る。あるいは、下記の製造法により、化合物 (3') を製造する。

【化6】



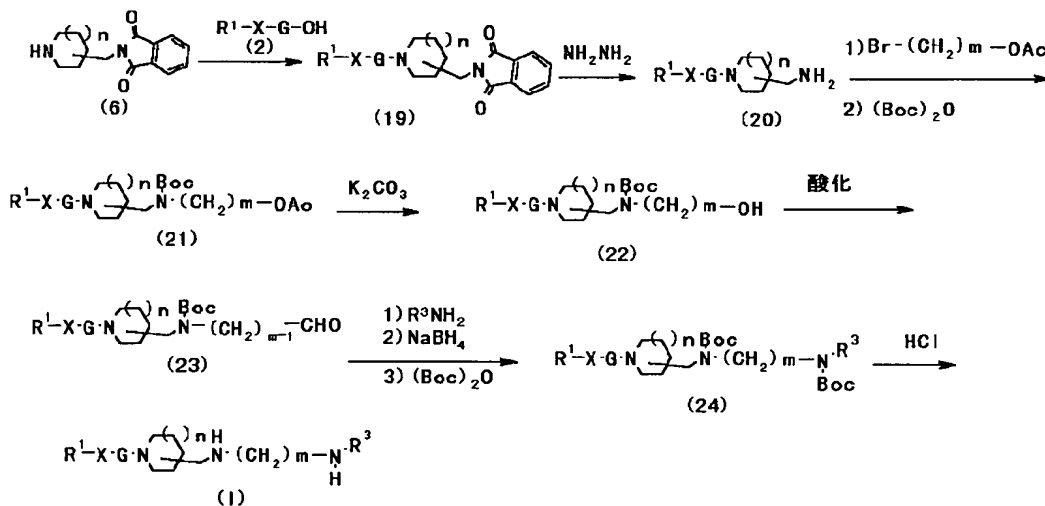
[式中、化合物 (3') とは、化合物 (3) のうち、 R^3 の窒素原子との結合部分がメチレンであるもの、すなわち $CH_2R^3 = R^3$ の場合を意味する。]

化合物 (7) に *N*-(4-ブロモブチル) フタルイミドを反応させ、化合物 (14) とする。化合物 (14) のアミノ基を Boc 基で保護し化合物 (15) とし、ヒドラジンでフタルイミド基を脱離させ、化合物 (16) と

する。化合物 (16) にアルデヒド (R^3CHO) を還元的に反応させ、化合物 (17) を得る。化合物 (17) のアミノ基を Boc 基で保護し、化合物 (18) とする。化合物 (18) の Z 基を接触水素還元で脱離させ化合物 (3') を得る。

製造法 2

【化7】



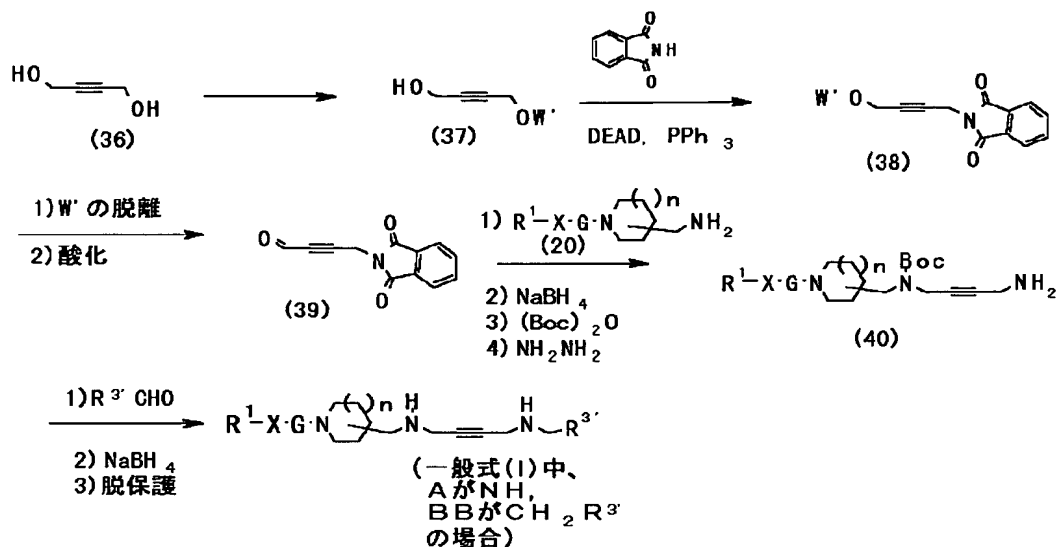
(一般式 (1) 中、A が NH 、 O が NHR^3 、Y が $(CH_2)_m$ の場合)

[式中、 R^1 、 X 、 G 、 R^3 、 n は前記と同じものを意味する。 m は 2 から 5 の整数を意味する。]

すなわち、化合物 (6) に化合物 (2) を縮合させ、化合物 (19) とする。この時、縮合方法は前記と同様であり、例えばジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、クロロホルム、1, 2-ジ

クロエタンなどの有機溶媒中、好ましくはジクロロメタン中で、縮合剤として例えば *N*, *N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1, 1'-カルボニルイミダゾール、*N*-(3-ジメチルアミノプロピル)-*N'*-エチルカルボジイミド 塩酸塩、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス (ジメチルアミノ) フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェイトなどを用い、必要な





[式中、 R^1 、 X 、 G 、 n 、 R^3 、 W' は前述と同じものを意味する。]

すなわち、2-ブチン-1, 4-ジオール (36) を前記と同様に既知の方法に従って保護基 (W') で保護し、化合物 (37) とする。化合物 (37) にフタルイミドを反応させ化合物 (38) を得る。この場合、ジエチルアゾカルボキシレート及びトリフェニルフォスフィンを用いる光延反応を用いるのが好ましい。あるいは、化合物 (37) の水酸基を公知の方法でハロゲン化、またはスルフォネート化した後、水素化ナトリウム、ブチリチウムなどの塩基存在下、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中で反応を行い、化合物 (38) を得ることもできる。化合物 (38) の保護基 (W') を脱離し、前述の方法と同様にして酸化し、アルデヒド体 (39) とする。次に、化合物 (39) に化合物 (20) を前記と同様に還元的に反応させ、化合物 (40) を得る。化合物 (40) にアルデヒド (R^3-CHO) を還元的に反応させ、化合物 (I) を得る。前記製造法 1 から 8 によって得られる本発明の化合物は、ラセミ体及び光学活性体のいずれも含まれる。また、本発明の化合物 (I) は、前述のような有機酸、あるいは無機酸の塩として、あるいは水和物等の溶媒和物として単離されることがあるが、これはいずれも本発明に含まれる。本発明の化合物

(I) は、高選択的なカルシウム透過性 AMPA 受容体遮断活性を有し、かつ水溶性が高く点滴剤として使用可能であり、さらに末梢投与で血圧に対する影響がなく有意な脳保護作用をし、脳梗塞、癲癇、老人性痴呆、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病などに対する脳神経細胞保護薬、および網膜神経細胞保護薬として有用である。本発明の医薬組成物は、本発明化合物およびその医薬上許容される塩類の任意のものと、医薬上許容されるキャリアー、アジュバントまたは

賦形剤等を含有することができる。本発明に使用し得るキャリアー、アジュバントまたは賦形剤には、イオン交換物質、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンのような血清タンパク、りん酸塩のような緩衝物質、グリシン、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、硫酸プロタミン、りん酸水素二ナトリウム、りん酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩のような電解質塩類、コロイドシリカ、トリ珪酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース性物質、ポリエチレングリコール、カルボメトキシメチルセルロースナトリウムポリアクリレート、ロウ、ポリエチレングリコール等があげられるが、これらに限定されるものではない。本発明化合物は公知の製剤技術により所望の剤型 (例えば錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等の固形製剤や溶液剤、シロップ剤、油性ないし水性の懸濁液など) として経口的または非経口的 (静脈内、皮下、皮内、筋肉内、髄液内、くも膜下、頭蓋内注射または注入) に投与することができる。本発明化合物の投与量は、投与方法、症状、投与期間等によって異なるが、一般的には静脈投与の場合、成人一日あたり $0.001 \sim 100 \text{ mg}$ の範囲が好適である。

【実施例】以下、参考例、実施例および試験例をあげて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。本参考例、および実施例の記載中、下記略語を使用する。

Boc_2O : ジーtertブチルジカルボネート
 ZCl : クロロギ酸ベンジル
 Et_3N : トリエチルアミン
 CH_2Cl_2 : 塩化メチレン
 THF : テトラヒドロフラン
 DMF : ジメチルホルムアミド
 DMSO : ジメチルスルフォキシド
 EtOH : エタノール

MeOH: メタノール

DMAP: 4-ジメチルアミノピリジン

DEAD: ジエチル アゾジカルボネート

PPh₃: トリフェニルフォスフィン

EDC: 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩

HOBt: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

NMM: N-メチルモルフォリン

Pd-C: パラジウム 炭素

TFA: トリフルオロ酢酸

CDI: カルボニルジイミダゾール

NaBH₄: 水素化ホウ素ナトリウム

AcOEt: 酢酸エチル

LiBH₄: 水素化ホウ素リチウム

LiAlH₄: 水素化リチウムアルミニウム

Na₂SO₄: 硫酸ナトリウム

MgSO₄: 硫酸マグネシウム

NaHCO₃: 炭酸水素ナトリウム

TBDPSCl: t-ブチルジフェニルシリルクロリド

TBDMSCl: t-ブチルジメチルシリルクロリド

TMSCl: トリメチルシリルクロリド

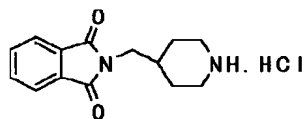
次に、本発明を参考例、および実施例をあげてさらに説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

参考例1

N, N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)-N-(シクロヘキシルメチル)-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1, 4-ブタンジアミンの合成

i) N-(ピペリジン-4-イルメチル)フタルイミド塩酸塩

【化14】



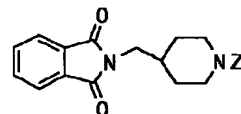
4-(アミノメチル)ピペリジン(30g, 0.26mol)、無水フタル酸(38.95g, 0.26mol)を混合し徐々に加熱しながら攪拌した。170℃まで昇温し1時間攪拌し、均一の溶液を得た。冷却し、1規定塩酸-エタノール溶液(300ml)を加え加熱溶解させた後、室温で放置し析出物を濾取し、表題化合物を64.0g(86.7%)得た。

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ: 1.4-1.6(m, 2H), 1.9(m, 2H), 2.1(m, 1H), 3.4(m, 2H), 3.5-3.7(m, 4H), 7.7-7.9(m, 4H)。

融点 243-245℃

ii) N-[1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]フタルイミド

【化15】



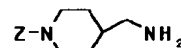
i) で得た化合物(116.9g, 0.42mol)を、CH₂Cl₂(1リットル)及び飽和重炭酸ナトリウム(1リットル)水溶液の混合溶媒中に溶解し、激しく攪拌しながらZCl(78.0g, 0.46mol)のCH₂Cl₂(300ml)溶液を1時間で滴下した。その後2時間攪拌した後、有機層を減圧濃縮した。残渣を放置し析出物を濾取し、表題化合物を144.6g(91.8%)得た。

融点 60-62℃。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.2-1.3(m, 2H), 1.6-1.7(m, 2H), 2.0(m, 1H), 2.7-2.8(m, 2H), 3.59(d, J=7.3Hz, 2H), 4.1-4.3(m, 2H), 5.11(s, 2H), 7.2-7.4(m, 5H), 7.7(m, 2H), 7.9(m, 2H)。

iii) 4-アミノメチル-N-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン

【化16】

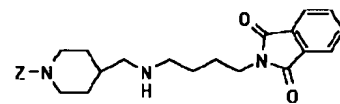


ii) で得た化合物(30.0g, 0.79mol)をEtOH(500ml)に溶解し、ヒドラジン一水和物(7.94g, 0.16mol)を加え80℃で3時間攪拌した。冷却後、析出物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣にクロロホルムを加え不溶物を濾去した。濾液を減圧濃縮し、黄褐色油状物として表題化合物を73.3g(77%)得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.5(m, 1H), 1.7-1.8(m, 2H), 1.9-2.0(m, 2H), 2.60(d, J=6.4Hz, 2H), 2.7-2.9(m, 2H), 4.2(m, 2H), 5.12(s, 2H), 7.2-7.4(m, 5H)。

iv) N-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチルアミノ]ブチル]フタルイミド

【化17】



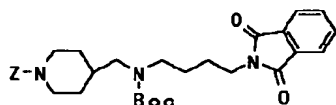
iii) で得た化合物(10.0g, 40.3mmol)をアセトニトリル(500ml)中に溶解し、N-(4-プロモブチル)フタルイミド(11.4g, 40.3mmol)、50%フッ化カリウム-セライト(アルドリッチ社製)(10g)を加え60℃で3日間攪拌した。冷却後、セライトを濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH=20/1)で精製し、無色油状物として表題化合物を10.1g(55.7%)得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.0-1.2(m, 2H), 1.5-1.8(m, 7

H), 2.51(d, J=6.4Hz, 2H), 2.67(t, J=7.3Hz, 2H), 2.7-2.8(m, 2H), 3.70(t, J=7.3Hz, 2H), 4.1-4.3(m, 2H), 5.12(s, 2H), 7.3-7.4(m, 5H), 7.82(d, J=3.4Hz, 2H), 7.84(d, J=3.4Hz, 2H).

v) N-[4-[N-[1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N-(t-ブトキシカルボニル)アミノ]ブチル]フタルイミド

【化18】

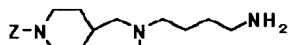


iv) で得た化合物 (10.1g, 0.23mol) を CH_2Cl_2 (100ml) 中に溶解し、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (5.94g, 0.27mol) を加え6時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=20/1$) で精製し、無色油状物として表題化合物を11.6g (93%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.0-1.2(m, 2H), 1.42(s, 9H), 1.5-1.8(m, 7H), 2.7(m, 2H), 3.0-3.3(m, 4H), 3.70(t, J=7.3Hz, 2H), 4.1-4.3(m, 2H), 5.12(s, 2H), 7.3-7.4(m, 5H), 7.7(m, 2H), 7.8(m, 2H).

vi) 4-[N-(4-アミノブチル)-N-(t-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン

【化19】

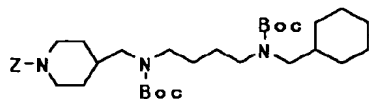


v) で得た化合物 (5.08g, 9.1mmol) を EtOH (30ml) に溶解し、ヒドラジン一水和物 (0.59g, 18.2mmol) を加え60℃で1時間攪拌した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣に CHCl_3 を加え不溶物を濾去した。濾液を減圧濃縮し、黄色油状物として表題化合物を3.73g (97.7%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.0-1.2(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.5-1.8(m, 7H), 2.7-3.5(m, 8H), 4.1-4.3(m, 2H), 5.12(s, 2H), 7.3-7.4(m, 5H).

vii) N-[1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N, N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)-N'-シクロヘキシルメチル-1, 4-ブタンジアミン

【化20】



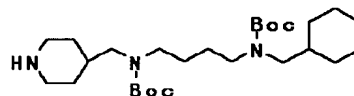
vi) で得た化合物 (3.73g, 8.9mmol) を CH_2Cl_2 (20ml) に溶解し、シクロヘキサンカル

ボキシアルデヒド (1.0g, 8.9mmol) を加え1時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣に MeOH (20ml) を加え、 NaBH_4 (0.51g, 13.3mmol) を加え3時間攪拌した。水を加え、減圧濃縮し、 CHCl_3 で抽出し、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄した。 MgSO_4 で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=20/1$) で精製し、無色油状物を2.23g 得た。本油状物を CH_2Cl_2 (20ml) に溶解し、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1.42g, 6.5mmol)、 Et_3N (0.65g, 6.5mmol) を加え16時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{AcOEt}/\text{ヘキサン}=1/2$) で精製し、無色油状物として表題化合物を2.38g (43.5%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.44(m, 18H), 1.0-1.8(m, 20H), 2.8-3.3(m, 10H), 4.1-4.3(m, 2H), 5.12(s, 2H), 7.3-7.4(m, 5H).

viii) N, N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)-N-(シクロヘキシルメチル)-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1, 4-ブタンジアミン

【化21】



vii) で得た化合物 (2.38g, 3.86mmol) を MeOH (20ml) 中に溶解し、10% Pd-C (0.20g) を加え水素気流下3日間攪拌した。パラジウム触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物を1.79g (99%) 得た。

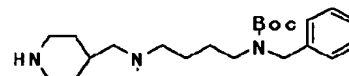
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.44(s, 18H), 1.0-1.9(m, 20H), 2.8-3.2(m, 10H), 3.5(m, 2H).

同様に以下の化合物を合成した。

参考例2

N-ベンジル-N, N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1, 4-ブタンジアミン

【化22】

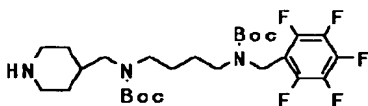


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.43(s, 18H), 1.5-4.5(m, 22H), 7.2-7.4(m, 5H).

参考例3

N, N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-N'-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロベンジル)-1, 4-ブタンジアミン

【化23】



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.44 (s, 18H), 1.5-3.6 (m, 20H), 4.5 (m, 2H).

参考例 4

N, N'-ビス (t-ブトキシカルボニル) -N- (1-ナフチルメチル) -N' - (ピペリジン-4-イルメチル) -1, 4-ブタンジアミン

【化 2 4】

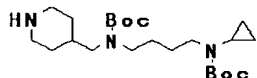


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.41 (s, 18H), 1.5-5.0 (m, 22H), 7.2-7.5 (m, 4H), 7.7-8.1 (m, 3H).

参考例 5

N, N'-ビス (t-ブトキシカルボニル) -N-シクロプロピル-N' - (ピペリジン-4-イルメチル) -1, 4-ブタンジアミン

【化 2 5】



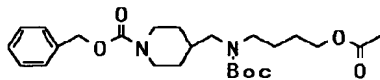
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.52-0.62 (m, 2H), 0.67-0.78 (m, 2H), 1.04-1.19 (m, 2H), 1.45 (s, 9H, Boc), 1.46 (s, 9H, Boc), 1.48-1.56 (m, 5H), 1.56-1.68 (m, 2H), 1.82-2.07 (m, 1H), 2.42-2.52 (m, 1H), 2.56 (br t, $J=12.2\text{Hz}$, 2H), 3.00-3.12 (m, 4H), 3.12-3.28 (m, 4H)

参考例 6

N, N'-ビス (t-ブトキシカルボニル) -N- [1- (t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イルメチル] -N' - (ピペリジン-4-イルメチル) -1, 4-ブタンジアミンの合成

i) 4- [N- (4-アセトキシブチル) -N- (t-ブトキシカルボニル) アミノメチル] -1- (ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン

【化 2 6】



N- [1- (ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン-4-イルメチル] フタルイミド (0.20 g, 0.54 mmol) を EtOH (250 ml) に溶解し、ヒドラジン-水混合物 (24 ml, 480 mmol) を加え、80℃で2時間攪拌した。冷却後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。 CHCl_3 を加え、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をアセトニトリル (100 ml) に溶解し、4-ブロモブチル アセテート (4.8

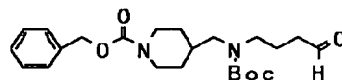
ml, 33.8 mmol) と50%フッ化カリウム-セラライト (アルドリッチ社製) (18 g) を加え、50℃で48時間攪拌した。セラライトを濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=99/1$) で精製し、油状物を9.7 g得た。本油状物を CH_2Cl_2 (50 ml) に溶解し、室温下、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (5.85 g, 27 mmol) を加えた。24時間攪拌後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ $\text{AcOEt}=3/1$) で精製し、油状物として表題化合物を11.1 g (71%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.51 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.58 (m, 7H), 2.04 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.34 (m, 5H)

ii) 1- (ベンジルオキシカルボニル) -4- [N- (t-ブトキシカルボニル) -N- (4-オキシブチル) アミノメチル] ピペリジン

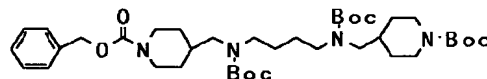
【化 2 7】



i) で得た化合物 (0.20 g, 0.54 mmol) を MeOH (20 ml) 中に溶解し、過剰の炭酸カリウムを加え、1時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣を AcOEt で抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮し、油状物を得た。塩化オキサリル (3 ml) を CH_2Cl_2 (75 ml) に溶解し、-78℃に冷却し、 DMSO (5.1 ml, 71.9 mmol) を加え5分間攪拌した後、上記油状物を加えた。30分間攪拌後、 Et_3N (21 ml, 151.8 mmol) を加えた。さらに30分攪拌後、室温に昇温した。水を加え CH_2Cl_2 で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮し、油状物として表題化合物を得た。精製することなく次の反応に用いた。

iii) N- [1- (ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン-4-イルメチル] -N, N'-ビス (t-ブトキシカルボニル) -N' - [1- (t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イルメチル] -1, 4-ブタンジアミン

【化 2 8】



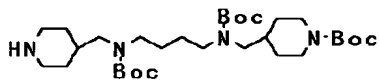
ii) で得た化合物および4-アミノメチル-1- (t-ブトキシカルボニル) ピペリジン (5.14 g, 24 mmol) を CH_2Cl_2 (30 ml) 中に溶解し室温下、1時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣を MeOH (30 ml) に溶解し、室温下、 NaBH_4 (0.27 g, 72.0 mmol) を加え、1時間攪拌した。水を加

え、減圧濃縮し、残渣を CHCl_3 で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=9/1$)で精製し、13.2gの油状物を得た。本油状物を CH_2Cl_2 (20ml)中に溶解し、室温下、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (13.2g, 21.4mmol)を加えた。24時間攪拌後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/ $\text{AcOEt}=2/1$)で精製し、表題化合物を11.0g(64%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.12-1.65(m, 14H), 1.44(s, 27H), 2.66-2.76(m, 4H), 3.05-3.17(m, 8H), 4.10-4.15(m, 4H), 5.13(s, 2H), 7.34(m, 5H).

ii) N, N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)-N-[1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン

【化29】



iii) で得た化合物(5.0g, 6.97mmol)を EtOH (50ml)に溶解し、20%水酸化パラジウム炭素(アルドリッチ社製)を3g加え、室温下、接触水素還元した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し、油状物の表題化合物を4.06g(定量的)得た。

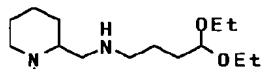
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.11-1.85(m, 14H), 1.43(s, 27H), 2.66-3.15(m, 12H), 3.49(m, 2H), 4.09(m, 2H)

参考例7

N, N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)-N-[1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-イルメチル]-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミンの合成

i) 1-(t-ブトキシカルボニル)-2-[4,4-(ジエトキシ)ブチルアミノメチル]ピペリジン

【化30】



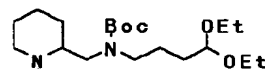
塩化オキサリル(3.0g, 0.10mol)を CH_2Cl_2 (500ml)に溶解し、 -78°C に冷却後、 DMSO (14.4ml, 0.2mol)を加え15分間攪拌した。1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-メタノール(20.0g, 0.092mol)の CH_2Cl_2 (100ml)溶液を滴下し、1時間攪拌した。 Et_3N (42.5ml, 0.31mol)を加えた後、室温に昇温し、2時間攪拌した。水を加え CHCl_3 で抽出し、 MgSO_4 で乾燥後、減圧濃縮し、N-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボキシアルデヒドを20.4g(定量的)得た。上記アル

デヒド(20.0g, 0.092mol)を CH_2Cl_2 (300ml)に溶解し、4-アミノブタナール ジエチルアセタール(16.54g, 0.103mol)を加え2時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣を MeOH (500ml)に溶解し、 NaBH_4 (5.24g, 0.14mol)を加え12時間攪拌した。水を加え、減圧濃縮し、 CHCl_3 で抽出し、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=20/1$)で精製し、無色油状物として表題化合物を33.6g(定量的)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.20(t, J=7.3Hz, 6H), 1.46(s, 9H), 1.4-1.7(10H, m), 2.5-2.9(m, 5H), 3.5(m, 2H), 3.6(m, 2H), 4.0(m, 1H), 4.3(m, 1H), 4.49(t, J=4.8Hz, 1H).

ii) 1-(t-ブトキシカルボニル)-2-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(4,4-ジエトキシブチル)アミノメチル]ピペリジン

【化31】

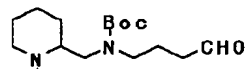


i) で得た化合物(33.6g, 0.092mol)を CH_2Cl_2 (500ml)に溶解し、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (22.2g, 0.1mol)を加え12時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー($\text{AcOEt}/\text{ヘキサン}=1/2$)で精製し、無色油状物として表題化合物を36.7g(86.7%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.20(t, J=7.3Hz, 6H), 1.44(s, 18H), 1.4-1.7(m, 10H), 2.5-4.5(m, 12H)

iii) 1-(t-ブトキシカルボニル)-2-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(4-オキシブチル)アミノメチル]ピペリジン

【化32】

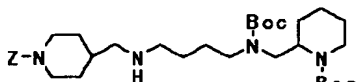


ii) で得た化合物(36.7g, 80.0mmol)をアセトン(400ml)に溶解し、1規定塩酸(50ml)を加え1時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣を CHCl_3 で抽出し、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。減圧濃縮し、無色油状物として表題化合物を33.5g(94%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.44(s, 18H), 1.4-4.5(m, 17H), 9.77(s, 1H).

iv) N-[1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(t-ブトキシカルボニル)-N'-[1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン

【化33】

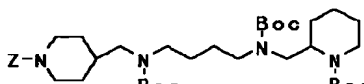


iii) で得た化合物 (33.5 g, 87.1 mmol) を CH_2Cl_2 (500 ml) に溶解し、参考例 1 ii) の化合物 4-アミノメチル-1-(ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン (21.7 g, 87.1 mmol) を加え 2 時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣を MeOH (500 ml) に溶解し、 NaBH_4 (4.95 g, 0.13 mol) を加え 14 時間攪拌した。水を加えた後、減圧濃縮し、 CHCl_3 で抽出し、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=50/1\sim10/1$) で精製し、無色油状物として表題化合物を 24.5 g (45.6%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.44(s, 18H), 1.5-4.2(m, 30H), 5.12(s, 2H), 7.3-7.4(m, 5H).

v) N, N'-ビス (t-ブトキシカルボニル) -N-[1-(ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン-4-イルメチル] -N'-[1-(t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-2-イルメチル] -1, 4-ブタンジアミン

【化 3 4】

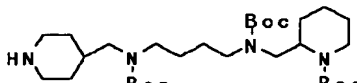


iv) で得た化合物 (24.5 g, 39.7 mmol) を CH_2Cl_2 (500 ml) に溶解し、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (10.4 g, 47.7 mmol) を加え 3 日間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{AcOEt}/\text{ヘキサン}=1/2$) で精製し、無色油状物として表題化合物を 19.8 g (69.5%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.44(s, 27H), 1.5-4.2(m, 30H), 5.12(s, 2H), 7.3-7.4(m, 5H)

vi) N, N'-ビス (t-ブトキシカルボニル) -N-[1-(t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-2-イルメチル] -N'-[(ピペリジン-4-イルメチル) -1, 4-ブタンジアミン]

【化 3 5】



v) で得た化合物 (19.8 g, 27.6 mmol) を MeOH (300 ml) に溶解し、10% Pd-C (2 g) を加え接触水素還元した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物を 15.9 g (99%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.44(s, 27H), 1.5-4.5(m, 31H).

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 583 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

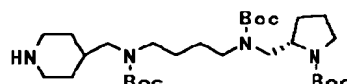
同様にして以下の化合物を合成した。

参考例 8

N, N'-ビス (t-ブトキシカルボニル) -N-

[(2S)-1-(t-ブトキシカルボニル) ピロリジン-2-イルメチル] -N'-[(ピペリジン-4-イルメチル) -1, 4-ブタンジアミン]

【化 3 6】



融点 133-135°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44(s, 9H), 1.45(s, 18H), 1.50-2.02(m, 14H), 2.83(m, 2H), 2.95-3.40(m, 10H), 3.45(m, 2H), 3.90(m, 1H).

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 569 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

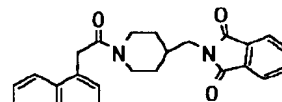
実施例 1

N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩の合成

合成法 1

i) N-[1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] フタルイミド

【化 3 7】



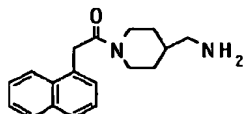
N-(ピペリジン-4-イルメチル) フタルイミド 塩酸塩 (8.0 g, 32.8 mmol)、1-ナフチル酢酸 (6.09 g, 32.8 mmol)、EDC (18 g, 42.6 mmol) を CH_2Cl_2 (200 ml) に溶解し室温下、 Et_3N (24 ml) を加え一夜攪拌した。水、1 規定 塩酸、飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。残渣を EtOH -ヘキサン混合溶媒より再結晶し、表題化合物を 9.5 g (69%) 得た。

融点 137-140

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.11-1.25(m, 2H), 1.60-1.72(m, 2H), 2.00(m, 1H), 2.63(m, 1H), 2.93(m, 1H), 3.57(d, J=6.8Hz, 2H), 3.85(m, 1H), 4.14(s, 2H), 7.29-7.54(m, 4H), 7.72-7.97(m, 7H).

ii) 4-アミノメチル-1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン

【化 3 8】



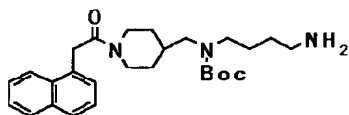
i) で得た化合物 (3.0 g, 7.28 mmol) を EtOH (50 ml) に溶解し、ヒドラジン-水和物 (3 ml, 60 mmol) を加え、80℃で2時間撹拌した。冷却後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。CHCl₃を加え、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、表題化合物を2.0 g (定量的) 得た。

融点. 108-110℃

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.92-0.96 (m, 1H), 1.09-1.13 (m, 1H), 1.55-1.64 (m, 3H), 1.76 (m, 1H), 2.55-2.63 (m, 3H), 2.95 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.72 (m, 1H), 7.31 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.76 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.3 Hz, 1H).

iii) 4-[N-(4-アミノブチル)-N-(t-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン

【化39】



ii) で得た化合物 (5.6 g, 20.0 mmol) と N-(4-ブロムブチル)フタルイミド (5.6 g, 20.0 mmol) をアセトニトリル (100 ml) に溶解し、50%フッ化カリウム-セライト (アルドリッチ社製) (5 g) を加え50℃で一晩撹拌した。不溶物を濾去し、アセトニトリルで洗浄後、濾液を減圧濃縮した。これをCH₂Cl₂ (50 ml) に溶解し、(Boc)₂O (4.36 g, 20.0 mmol) を加えた。一晩撹拌後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt=1/2) で精製し、粗生成物8 gを得た。本生成物をEtOH (50 ml) に溶解し、ヒドラジン-水和物 (4 ml, 80 mmol) を加え、80℃で2時間撹拌した。冷却後、不溶物を濾去し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH=4/1) で精製し、表題化合物を5.0 g (55%) 得た。

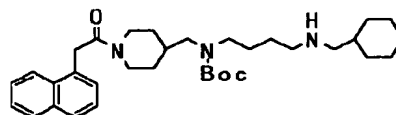
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.40 (s, 9H), 1.16-1.68 (m, 9H), 2.55-2.69 (m, 3H), 2.92-3.10 (m, 5H), 3.80 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.66 (m, 1H), 7.28-7.52 (m, 4H), 7.74 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.95 (m, 1H)

iv) N-(t-ブトキシカルボニル)-N'-シクロヘキシルメチル-N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン

元素分析 (C₂₉H₄₃N₃O · 2HCl として)

計算値; C, 66.65; H, 8.63; N, 8.04; Cl, 13.57

【化40】

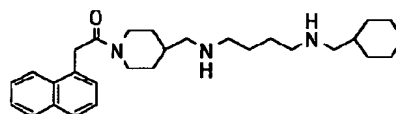


塩化オキサリル (0.32 ml, 3.52 mmol) を CH₂Cl₂ (20 ml) に溶解し、-78℃に冷却した。DMSO (0.56 ml, 7.25 mmol) を加え5分後、シクロヘキサンメタノール (0.39 ml, 3.20 mmol) のCH₂Cl₂ (5 ml) 溶液を加えた。30分撹拌後Et₃N (2.24 ml, 16.13 mmol) を加え、さらに30分撹拌後、室温に昇温した。水を加え、CH₂Cl₂で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。残渣と実施例1のiii)の化合物 (0.90 g, 1.98 mmol) をCH₂Cl₂ (60 ml) に溶解し、1時間撹拌後、減圧濃縮した。残渣をMeOH (30 ml) に溶解し、NaBH₄ (0.398 g, 10.56 mmol) を加え室温で2時間撹拌した。水を加え、減圧濃縮し、CH₂Cl₂で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH=3/1) で精製し、表題化合物を0.30 g (82%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.87 (m, 2H), 1.10-1.28 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.52-1.74 (m, 10H), 2.43 (m, 2H), 2.61 (m, 4H), 2.91-3.13 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 7.31-7.56 (m, 4H), 7.76 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.99 (m, 1H).

v) N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化41】



iv) で得た化合物 (0.30 g, 0.55 mmol) をEtOH (6 ml) に溶解し、濃塩酸 (3 ml) を加え、室温で、5時間撹拌した。減圧濃縮し、析出晶を濾取することにより、表題化合物を0.20 g (70%) 得た。

融点. 234-236℃

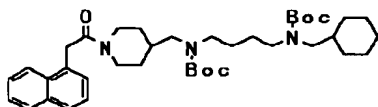
¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.01-1.33 (m, 6H), 1.68-2.01 (m, 10H), 2.73 (m, 1H), 2.83 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.87 (d, J=7.3 Hz, 2H), 3.12 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 7.31-7.53 (m, 4H), 7.78 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.97 (d, J=7.8 Hz, 1H).

実験値 66.68 8.76 8.09 13.53
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 450 (M+H)⁺

合成法 2

i) N, N'-ビス (t-ブトキシカルボニル) -N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -1, 4-ブタンジアミン

【化 4 2】



1-ナフチル酢酸 (1.11 g, 6.0 mmol)、参考例 6 の iv) の化合物 (2.89 g, 6.0 mmol) と HOBt (1.62 g, 12.0 mmol) と NMM (1.3 ml, 12.0 mmol) を CH_2Cl_2 (20.0 ml) に溶解し、氷冷下 EDC (1.73 g, 9.0 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。減圧濃縮し、水を加え AcOEt で抽出し、飽和 NaHCO_3 水溶液、2 規定クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 3/2) で精製し、表題化合物を 2.20 g (57%) 得た。

¹H-NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.43 (br s, 18H), 1.00-1.85 (m, 19H), 2.61 (m, 1H), 2.91-3.16 (m, 10H), 3.84 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 7.31-7.56 (m, 4H), 7.76 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.98 (m, 1H)

ii)

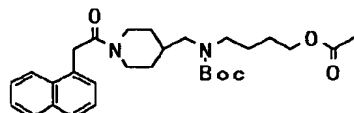
i) で得た化合物を合成法 1 と同様に、塩酸で Boc 基を脱離させることにより、合成法 1 の v) の化合物と同一の化合物を得ることができる。

実施例 2

N-[1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -N'-(ピペリジン-4-イルメチル) -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩の合成

i) 4-[N-[4-(アセトキシ) ブチル] -N-(t-ブトキシカルボニル) アミノメチル] -1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン

【化 4 3】



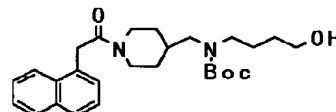
実施例 1 の合成法 1 の ii) の化合物 (2.05 g, 7.28 mmol) と 4-ブロモブチル アセテート (0.80 ml, 5.46 mmol) をアセトニトリル (50 ml) に溶解し、50%フッ化カリウム-セライト (アルドリッチ社製) (3 g) を加え、50℃で 48 時間攪拌した。セライトを濾去し、濾液を減圧濃縮し

た。残渣に CH_2Cl_2 を加え、室温下、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2.38 g, 10.92 mmol) を加えた。24 時間攪拌後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=99/1$) で精製し、表題化合物を 1.30 g (48%) 得た。

¹H-NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.43 (s, 9H), 0.92-1.90 (m, 9H), 2.04 (s, 3H), 2.60-3.15 (m, 6H), 3.82 (m, 1H), 4.06 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 7.32 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.77 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.99 (m, 1H).

ii) 4-[N-(t-ブトキシカルボニル) -N-(4-ヒドロキシブチル) アミノメチル] -1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン

【化 4 4】

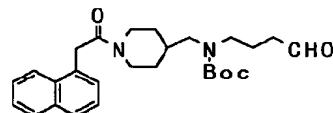


i) で得た化合物 (1.30 g, 2.61 mmol) を MeOH (50 ml) に溶解し、過剰の K_2CO_3 を加え、1 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣を AcOEt で抽出し、水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮し、表題化合物を 1.0 g (84%) 得た。

¹H-NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.43 (s, 9H), 0.92-1.90 (m, 9H), 60-3.17 (m, 6H), 3.66 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.82 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 7.32 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.77 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.99 (m, 1H).

iii) 4-[N-(t-ブトキシカルボニル) -N-(4-オキソブチル) アミノメチル] -1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン

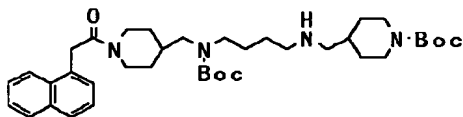
【化 4 5】



塩化オキサリル (0.24 ml) を CH_2Cl_2 (20 ml) に溶解し、78℃に冷却した。DMSO (0.41 ml, 4.8 mmol) を加え 5 分間攪拌し、ii) で得た化合物 (1.0 g, 2.19 mmol) を加えた。30 分間攪拌後、 Et_3N (1.7 ml, 12.24 mmol) を加えた。さらに 30 分間攪拌後、室温に昇温した。水を加え CH_2Cl_2 で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 1/2) で精製し、表題化合物を 0.7 g (71%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.43 (s, 9H), 0.92-1.90 (m, 7H), 2.44 (t, 2H), 2.60-3.17 (m, 6H), 3.82 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 7.32 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.77 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.99 (m, 1H), 9.77 (s, 1H).

i v) N-(t -ブトキシカルボニル)-N'-[1-(t -ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化46】



i i i) で得た化合物 (0.30 g, 0.61 mmol)、4-アミノメチル-1-(t -ブトキシカルボニル)ピペリジン (0.13 g, 0.61 mmol) を CH_2Cl_2 に溶解し、室温下、30分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を MeOH に溶解し、室温下、 NaBH_4 (0.114 g, 3.0 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応液に水を加え、減圧濃縮した。残渣を CHCl_3 で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮し、表題化合物を 0.421 g (92%) 得た。

元素分析 ($\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値; C, 59.10; H, 8.15; N, 9.85; Cl, 18.69

実験値 59.02 7.97 9.98 18.61

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 451 ($M+H$)⁺

実施例1および2と同様にして、以下の化合物を合成した。

実施例3

N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクroman-2-イルカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化48】

元素分析 ($\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として)

計算値; C, 61.57; H, 9.17; N, 6.95; Cl, 11.73

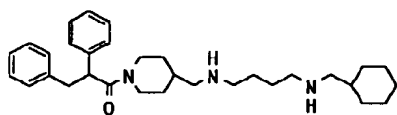
実験値 61.93 9.42 6.66 11.49

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 514 ($M+H$)⁺

実施例4

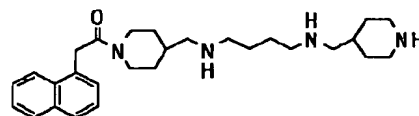
N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(2, 3-ジフェニルプロピオニル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化49】



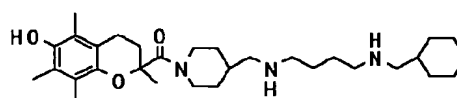
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.41 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 0.92-1.90 (m, 14H), 2.60-3.17 (m, 12H), 3.84 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.71 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.77 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.99 (m, 1H)

v) N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化47】



i v) で得た化合物 (0.27 g, 0.414 mmol) を EtOH に溶解し室温下、濃塩酸 (2 ml) を滴下し、4時間攪拌後、減圧濃縮し、析出品を濾取し、表題化合物を 0.15 g (65%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.09-1.21 (m, 2H), 1.50-1.56 (m, 2H), 1.74-2.14 (m, 10H), 2.70-3.16 (m, 12H), 3.42 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 4.22 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 4.25 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 4.62 (m, 1H), 7.32 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.78 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.98 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H).



$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.02-1.79 (m, 22H), 1.57 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.54-3.15 (m, 14H).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 0.15 (m, 0.5H), 0.79 (m, 0.5H), 0.93 (m, 2H), 1.10-1.17 (m, 3H), 1.35-1.90 (m, 13H), 2.40-2.93 (m, 10H), 3.30 (m, 1H), 3.90-4.07 (m, 2Heq), 4.25-4.40 (m, 2H), 7.13-7.35 (m, 10H), 8.75-8.90 (m, 4H, NH_2^+).

元素分析 ($C_{32}H_{47}N_3O \cdot 2HCl$ として)

計算値; C, 68.31; H, 8.78; N, 7.47; Cl, 12.60

実験値 68.03 8.72 7.11 12.80

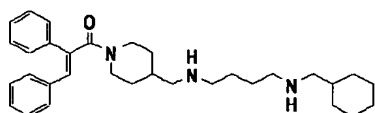
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 490 (M+H)⁺

実施例 5

N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(α -フェニルシンナモイル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化50】

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 0.88-1.23 (m, 3H), 1.23-1.42 (m, 5H), 1.65-1.98 (m, 12H), 2.74-2.95 (m, 5H), 2.95-3.21 (m, 5H), 4.10-4.25 (m, 1H), 4.52-4.67 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.05-7.40 (m, 10H, Ar).



元素分析 ($C_{32}H_{45}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0.2H_2O$ として)

計算値; C, 68.12; H, 8.47; N, 7.45; Cl, 12.57

実験値 68.09 8.48 7.28 12.57

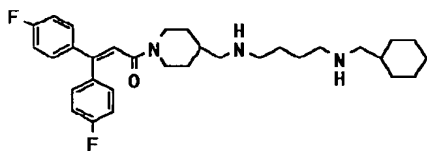
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 488 (M+H)⁺

実施例 6

N-[1-[3,3-ビス(4-フルオロフェニル)アクリロイル]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-シクロヘキシルメチル-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化51】

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.65 (qd, J=11.72 and 3.41 Hz, 0.5H), 0.86 (qd, J=11.72 and 3.41 Hz, 0.5H), 0.93 (q, J=11.72 Hz, 2H), 1.12-1.25 (m, 2H), 1.55-1.90 (m, 15H), 2.40-2.93 (m, 10H), 3.85 (d, J=13.18 Hz, 1H), 4.27 (d, J=12.70 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.17-7.28 (m, 3H), 7.33 (dt, J=8.79 and 2.44 Hz, 1H), 8.70-8.95 (br, 4H, N⁺H₂).



元素分析 ($C_{32}H_{43}N_3OF_2 \cdot 2HCl$ として)

計算値; C, 64.42; H, 7.60; N, 7.04; Cl, 11.88

実験値 64.13 7.62 6.97 12.00

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 524 (M+H)⁺

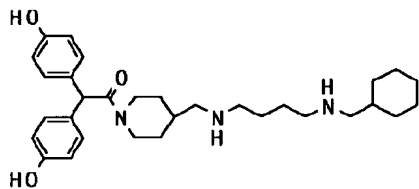
実施例 7

N-[1-[ビス(4-ヒドロキシフェニル)アセチル]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-シクロヘキシルメチル-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化52】

融点 160 °C

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : 0.79 (ddd, J = 24.7, 12.0, 3.4 Hz, 0.5H), 0.99-1.39 (m, 7.5 H), 1.62-1.90 (m, 10 H), 1.98 (br s, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.79-2.90 (m, 4H), 2.97-3.07 (m, 6H), 4.13 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H).



元素分析 ($C_{31}H_{45}N_3O_3 \cdot 2 \cdot 2HCl \cdot 1H_2O$ として)

計算値; C, 61.45; H, 8.18; N, 6.93; Cl, 12.87

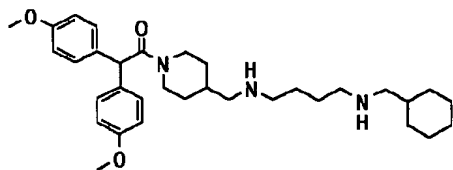
実験値 61.64 8.15 6.64 12.75

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 508 (M+H)⁺

実施例 8

N-[1-[ビス(4-メトキシフェニル)アセチル]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-シクロヘキシルメチル-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化53】



融点 271-272℃

元素分析 ($C_{33}H_{49}N_3O_3 \cdot 2.0 \cdot HCl$ として)

計算値; C, 65.12; H, 8.45; N, 6.90; Cl, 11.65

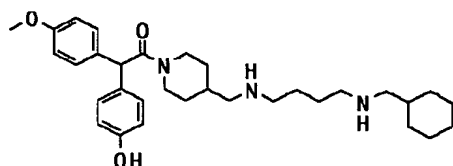
実験値 64.92 8.46 6.80 11.78

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 536 ($M+H$)⁺

実施例 9

N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-[(4-ヒドロキシフェニル)、(4-メトキシフェニル) アセチル] ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化54】



元素分析 ($C_{32}H_{47}N_3O_3 \cdot 2.0 \cdot HCl \cdot 1.7H_2O$ として)

計算値; C, 61.47; H, 8.45; N, 6.72; Cl, 11.34

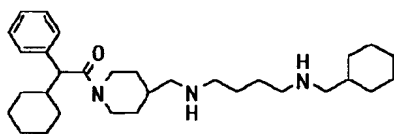
実験値 61.39 8.59 6.56 11.46

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 522 ($M+H$)⁺

実施例 10

N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-[α-(シクロペンチル)フェニルアセチル]ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化55】



元素分析 ($C_{31}H_{51}N_3O \cdot 2HCl$ として)

計算値; C, 67.13; H, 9.63; N, 7.58; Cl, 12.78

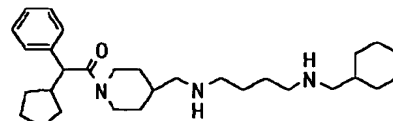
実験値 66.91 9.47 7.72 12.94

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 482 ($M+H$)⁺

実施例 11

N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-[α-(シクロペンチル)フェニルアセチル]ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化56】



¹H-NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 0.23 (m, 0.5H), 0.90 (m, 0.5H), 0.98-2.00 (m, 28H), 2.49-2.68 (m, 3H), 2.79-3.14 (m, 5H), 3.65 (dd, J = 10.3 and 6.4 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 27.8 and 13.2 Hz, 1H), 7.19-7.34 (m, 5H,

¹H-NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 0.81 (m, 1H), 0.99-1.40 (m, 7H), 1.63-1.88 (m, 11H), 2.00 (m, 1H), 2.70 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.85 (m, 4H), 3.03 (m, 5H), 3.76 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.13 (br d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.63 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H)

¹H-NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 0.70-0.90 (m, 1H), 0.97-1.40 (m, 7H), 1.61-1.88 (m, 11H), 1.99 (m, 1H), 2.69 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.80-2.89 (m, 4H), 3.31 (s, 5H), 3.76 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 4.13 (br d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.63 (br d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 6.70 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.74 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.82 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.96 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01-7.08 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 2H).

融点 260℃

¹H-NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 0.33 (ddd, J = 24.9, 12.7 and 3.9 Hz, 0.5H), 0.75-1.40 (m, 13.5H), 1.58-2.13 (m, 17H), 2.53-2.70 (m, 2H), 2.83-3.17 (m, 8H), 3.60 (dd, J = 10.3 and 6.4 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.53-4.63 (m, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H, Ar)

Ar).

元素分析 ($C_{30}H_{49}N_3O \cdot 2HCl$ として)

計算値 ; C, 66.65 ; H, 9.51 ; N, 7.77 ; Cl, 13.11

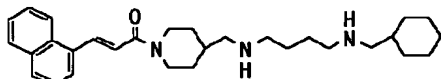
実験値 66.57 9.59 7.70 13.11

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 468 (M+H)⁺

実施例 12

N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-[トランス-3-(1-ナフチル)プロペノイル]ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化57】



元素分析 ($C_{30}H_{43}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0.4H_2O$ として)

計算値 ; C, 66.50 ; H, 8.52 ; N, 7.76 ; Cl, 13.09

実験値 66.63 8.40 7.61 13.05

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 462 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.01-1.33 (m, 6H), 1.69-2.11

(m, 14H), 2.83-3.06 (m, 10H), 4.36 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 7.2

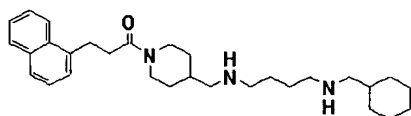
0 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.48-7.58 (m, 3H), 7.87-7.91 (m, 3H),

8.19 (m, 1H), 8.42 (d, J=15.6Hz, 1H).

実施例 13

N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-[3-(1-ナフチル)プロピオニル]ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化58】



元素分析 ($C_{30}H_{45}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0.2H_2O$ として)

計算値 ; C, 66.70 ; H, 8.84 ; N, 7.78 ; Cl, 13.13

実験値 66.61 8.99 7.76 13.23

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 464 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 0.52-0.71 (m, 1H), 0.86-1.11

(m, 2H), 1.47-1.58 (m, 1H), 1.63-2.00 (m, 14H), 2.45-2.61

(m, 1H), 2.70-2.92 (m, 7H), 3.35-3.48 (m, 2H), 3.65-3.69

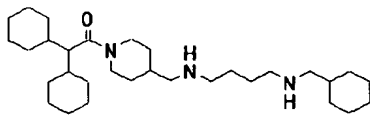
(m, 1H), 4.46-4.62 (m, 1H), 7.30-7.59 (m, 4H), 7.68-7.78

(m, 1H), 7.81-7.91 (m, 1H), 8.02-8.14 (m, 1H)

実施例 14

N-[1-[ビス(シクロヘキシル)アセチル]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-シクロヘキシルメチル-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化59】



元素分析 ($C_{31}H_{57}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0.6H_2O$ として)

計算値 ; C, 65.77 ; H, 10.61 ; N, 7.42 ; Cl, 12.52

実験値 65.68, 10.77, 7.38, 12.58

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 488 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 0.82-1.41 (m, 18H), 1.50-1.98

(m, 24H), 1.99-2.13 (m, 1H), 2.52-2.70 (m, 2H), 2.70-3.18

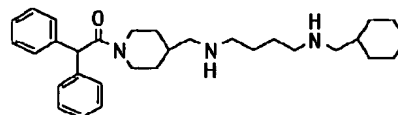
(m, 6H), 3.22-3.36 (m, 2H), 4.20-4.34 (m, 1H), 4.59-4.72

(m, 1H)

実施例 15

N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(ジフェニルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化60】



¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.78-1.34 (m, 7H), 1.64-1.98

(m, 13H), 2.71 (m, 1H), 2.84-3.17 (m, 9H), 4.13 (m, 1H), 4.64

(m, 2H), 5.47 (s, 1H), 7.15-7.35 (m, 10H)

元素分析 (C₃₁H₄₅N₃O · 2HCl として)

計算値 ; C, 67.87 ; H, 8.63 ; N, 7.66 ; Cl, 12.92

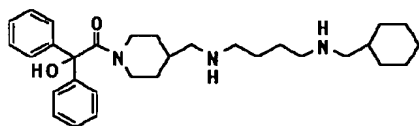
実験値 67.76 8.70 7.62 12.81

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 476 (M+H)⁺

実施例 16

N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(ジフェニルグリコリル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化61】



¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.70 (m, 1H), 1.00-1.45 (m, 5H), 1.70-2.00 (m, 14H), 2.65-2.85 (m, 6H), 2.90-3.10 (m, 4H), 4.37 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 7.29-7.42 (m, 10H)

元素分析 (C₃₁H₄₅N₃O₂ · 2HCl · 0.1H₂O として)

計算値 ; C, 65.73 ; H, 8.40 ; N, 7.42 ; Cl, 12.52

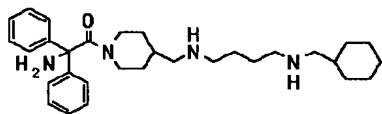
実験値 65.48 8.29 7.22 12.46

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 492 (M+H)⁺

実施例 17

N-[1-[アミノ(ジフェニル)アセチル]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-シクロヘキシルメチル-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化62】



元素分析 (C₃₁H₄₆N₄O · 3HCl · 3.1H₂O として)

計算値 ; C, 56.76 ; H, 8.48 ; N, 8.54 ; Cl, 16.21

実験値 56.47 8.52 8.48 16.51

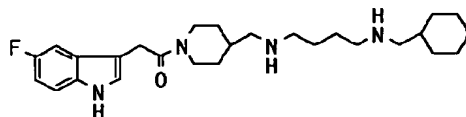
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 491 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.90 (m, 2H), 1.15 (m, 4H), 1.55-1.90 (m, 14H), 2.53-2.90 (m, 10H), 3.15 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 7.47-7.65 (m, 10H, Ar), 8.75-9.10 (br, 7H, N⁺H)

実施例 18

N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-[5-フルオロインドール-3-イル)アセチル]ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化63】



元素分析 (C₂₇H₄₁FN₄O · 2HCl · 1H₂O として)

計算値 ; C, 59.22 ; H, 8.28 ; N, 10.23 ; Cl, 12.95 ; F, 3.47

実験値 59.46 8.30 9.98 13.10 3.06

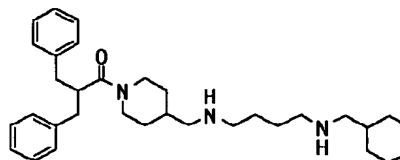
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 457 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.01-1.33 (m, 7H), 1.71-1.98 (m, 13H), 2.66-3.17 (m, 10H), 3.79 (d, J=15.1Hz, 1H), 3.89 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H)

実施例 19

N-[1-(2-ベンジル-3-フェニルプロピオニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-シクロヘキシルメチル-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化64】



$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ : -0.14(ddd, $J = 24.7, 12.5, 4.0$ Hz, 1H), 0.66(ddd, $J = 24.6, 12.4, 4.0$ Hz, 1H), 0.98-1.09(m, 2H), 1.17-1.40(m, 4H), 1.60(br d, $J = 13.1$ Hz,

1H), 1.64-1.96(m, 11H), 2.23-2.37(m, 2H), 2.52-2.63(m, 2H), 2.83-3.05(m, 10H), 3.39(br s, 1H), 3.55(br d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.43(br d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 7.13-7.30(m, 10H)

元素分析 ($\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値; C, 68.09; H, 8.93; N, 7.22; Cl, 12.18

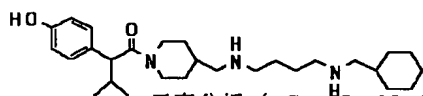
実験値 67.96 8.94 7.16 12.31

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 504 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

実施例 20

N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-[2-(4-ヒドロキシフェニル)イソバレリル]ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化65】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 0.23(m, 0.5H), 0.59(d, $J=6.3$ 5Hz, 3H), 0.70(m, 0.5H), 0.85-1.24(m, 6H), 1.50-1.97(m, 1 4H), 2.20-3.06(m, 11H), 3.39(m, 1H), 4.05-4.20(m, 1H), 4.37(m, 1H), 6.68(t, $J=8.30$ Hz, 2H), 7.09(t, $J=8.78$ Hz, 2 H), 8.77(br, 4H, N^+H_2), 9.26 and 9.30(two s, 1H, 1:1, OH)



元素分析 ($\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値; C, 62.85; H, 9.32; N, 7.85; Cl, 13.25

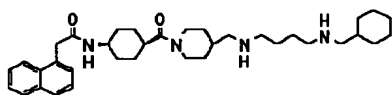
実験値 63.04 9.28 7.55 12.95

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 458 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

実施例 21

N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-[1,4-シス-4-(1-ナフチルアセチルアミノ)シクロヘキサ-1-カルボニル]ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化66】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 0.95-1.10(m, 1H), 1.10-1.35(m, 5H), 1.50-2.35(m, 22H), 2.60-3.15(m, 11H), 3.96(m, 1 H), 4.04(s, 2H), 4.09(m, 1H), 4.59(br d, $J=13.18$ Hz, 1H), 7.42-7.54(m, 4H), 7.80(m, 1H), 7.86(d, $J=7.82$ Hz, 1H), 8.08(d, $J=8.30$ Hz, 1H)



元素分析 ($\text{C}_{36}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2.5\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値: C, 61.59; H, 8.69; N, 7.98; Cl, 12.63

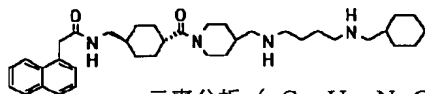
実験値: 61.42 9.24 8.44 12.66

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 575 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

実施例 22

N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-[1,4-トランス-4-(1-ナフチルアセチルアミノメチル)シクロヘキサン-1-カルボニル]ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化67】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 0.85-1.50(m, 10H), 1.65-2.10(m, 19H), 2.50(t, $J=12.20$ Hz, 1H), 2.62(t, $J=12.20$ Hz, 1H), 2.86(d, $J=7.32$ Hz, 2H), 2.93(m, 2H), 3.00-3.15(m, 7H), 3.99(s, 2H), 4.04(m, 1H), 4.55(d, $J=13.67$ Hz, 1H), 7.42-7.54(m, 4H), 7.81(m, 1H), 7.83-7.91(m, 1H), 8.06(d, $J=7.81$ Hz, 1H)



元素分析 ($\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O} \cdot 2.4\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として)

計算値: C, 64.00; H, 8.77; N, 8.07; Cl, 12.25

実験値 63.93 9.26 8.45 12.35

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 589 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

実施例 23

N-[1-(1,2-ベンズイソキサゾール-3-イルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-シクロヘキシルメチル-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化68】

【化68】



計算値; C, 68.72; H, 7.47; N, 3.82; Cl, 8.37

実験値 68.59 7.71 3.71 8.39

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 989 (M+H)⁺

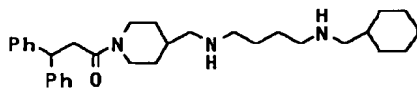
実施例 27

N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(3,3-ジフェニルプロピオニル)ピペリジン-4-イルメチル]

-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化72】

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 0.70 (m, 1H), 0.92-1.39 (m, 5H), 1.70-2.01 (m, 14H), 2.54 (m, 1H), 2.77-3.26 (m, 11H), 4.00 (m, 1H), 4.47-4.54 (m, 2H), 7.15-7.27 (m, 10H)



元素分析 (C₃₂H₄₇N₃O · 2.7HCl · 0.5H₂O として)

計算値; C, 64.36; H, 8.56; N, 7.04; Cl, 16.03

実験値: 64.31 8.59 6.71 16.40

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 490 (M+H)⁺

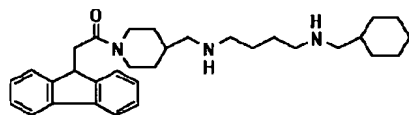
実施例 28

N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(9-フルオレニルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,

4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化73】

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.02-1.34 (m, 6H), 1.60-2.05 (m, 14H), 2.75-3.05 (m, 10H), 3.88 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.36 (t, J=7.43Hz, 2H), 7.53 (t, J=7.81Hz, 2H), 7.78 (d, J=7.81Hz, 2H)



元素分析 (C₃₂H₄₅N₃O · 2HCl · 0.5H₂O として)

計算値; C, 67.47; H, 8.49; N, 7.38; Cl, 12.45

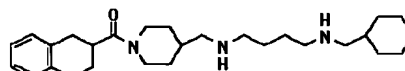
実験値: 67.74 8.53 7.33 12.55

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 490 (M+H)⁺

実施例 29

N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化74】



¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 0.95-1.35 (m, 6H), 1.60-2.10 (m, 16H), 2.65-3.20 (m, 15H), 4.15 (br d, J=7.32Hz, 1H), 4.63 (br d, J=7.70Hz, 1H), 7.06 (m, 4H)

元素分析 (C₂₈H₄₅N₃O · 2HCl として)

計算値; C, 65.61; H, 9.24; N, 8.20; Cl, 13.83

実験値: 65.13 9.29 7.96 13.74

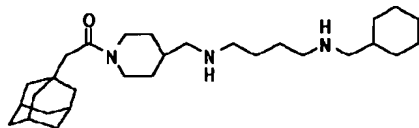
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 440 (M+H)⁺

実施例 30

N-[1-(1-アダマンチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-シクロヘキシルメチル-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化75】

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.00-1.40 (m, 6H), 1.67-2.34 (m, 29H), 2.65-3.20 (m, 10H), 3.31 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.63 (m, 1H)



元素分析 (C₂₉H₅₁N₃O · 2.6HCl · 0.9H₂O として)

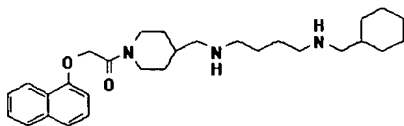
計算値; C, 61.24; H, 9.82; N, 7.39; Cl, 16.21

実験値 61.51 9.87 7.22 16.30
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 440 (M+H)⁺

実施例 3 1

N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-[(1-ナフトキシ) アセチル] ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化 7 6】

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) : 0.99-1.38 (m, 6H), 1.60-2.17 (m, 14H), 2.70-3.45 (m, 10H), 4.18 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.95 (d, J=14.16Hz, 1H), 5.04 (d, J=14.16Hz, 1H), 6.91 (d, J=7.81Hz, 1H), 7.36 (t, J=8.30Hz, 1H), 7.40-7.51 (m, 3H), 7.80-7.83 (m, 1H), 8.27-8.30 (m, 1H)



元素分析 (C₂₉H₄₃N₃O₂ · 2HCl · 0.5H₂O として)

計算値: C, 63.61; H, 8.47; N, 7.67; Cl, 12.95

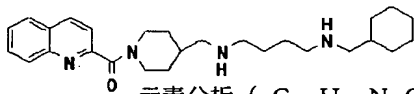
実験値 63.56 8.52 7.47 13.50

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 466 (M+H)⁺

実施例 3 2

N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(2-キノリンカルボニル) ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化 7 7】

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.90-1.55 (m, 6H), 1.65-2.25 (m, 14H), 2.80-3.30 (m, 10H), 3.73 (br d, J=13.18Hz, 1H), 4.73 (br d, J=13.18Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.97 (d, J=8.30Hz, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.24 (m, 2H), 8.98 (d, J=8.30Hz, 1H)



元素分析 (C₂₇H₄₀N₄O · 2.8HCl · 0.8H₂O として)

計算値: C, 58.63; H, 8.09; N, 10.13; Cl, 17.95

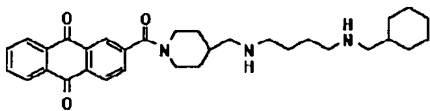
実験値 58.74 8.56 9.94 17.63

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 437 (M+H)⁺

実施例 3 3

N-[1-(アントラキノ-2-カルボニル) ピペリジン-4-イルメチル]-N'-シクロヘキシルメチル-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化 7 8】

¹H-NMR (D₂O, 400MHz) δ : 0.80-2.00 (m, 20H), 2.60-3.00 (m, 9H), 3.13 (t, J=12.79Hz, 1H), 3.57 (d, J=13.19Hz, 1H), 4.46 (d, J=13.19Hz, 1H), 7.55-7.70 (m, 3H), 7.81-7.94 (m, 3H), 8.23 (d, J=7.81Hz, 1H)



元素分析 (C₃₂H₄₁N₃O₃ · 2HCl · 0.2H₂O として)

計算値: C, 64.90; H, 7.39; N, 7.10; Cl, 11.97

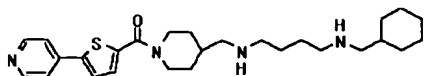
実験値 65.21 7.38 6.85 11.57

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 517 (M+2H)⁺

実施例 3 4

N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-[5-(4-ピリジル)チオフェン-2-イルカルボニル] ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化 7 9】

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.95-1.45 (m, 6H), 1.70-2.25 (m, 14H), 2.88 (d, J=7.33Hz, 2H), 3.01 (d, J=6.84Hz, 2H), 3.05-3.30 (m, 6H), 4.41 (m, 2H), 7.56 (d, J=4.40Hz, 1H), 8.07 (d, J=3.90Hz, 1H), 8.32 (d, J=7.33Hz, 2H), 8.77 (d, J=6.84Hz, 2H)



元素分析 (C₂₇H₄₀N₄OS · 3.3HCl · H₂O として)

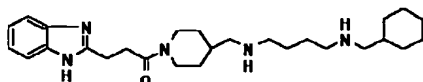
計算値: C, 53.42; H, 7.52; N, 9.23; Cl, 19.27

実験値 53.15 7.81 9.07 19.44

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 469 (M+H) +

実施例 35

N-[1-[3-(ベンズイミダゾール-2-イル)プロピオニル]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-シクロヘキシルメチル-1, 4-ブタンジアミン塩酸塩
【化80】



$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 0.95-1.40 (m, 6H), 1.70-2.15 (m, 14H), 2.68 (m, 1H), 2.80-3.45 (m, 13H), 4.03 (d, $J=14.16$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=13.18$ Hz, 1H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.72-7.80 (m, 2H)

元素分析 ($\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O} \cdot 2.9\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値: C, 54.46; H, 8.45; N, 11.76; Cl, 17.27

元素分析 ($\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$ として)

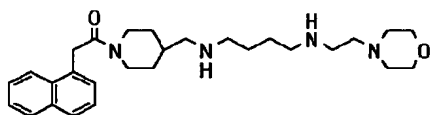
計算値; C, 58.30; H, 8.37; N, 9.38; Cl, 17.80

実験値 58.55 8.28 9.02 17.70

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 465 (M+H) +

実施例 37

N-[2-(モルフォリノ)エチル]-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン塩酸塩
【化82】



元素分析 ($\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として)

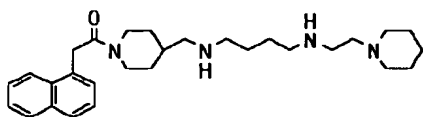
計算値; C, 56.61; H, 7.97; N, 9.43; Cl, 17.90

実験値 57.06 8.04 8.97 17.00

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 467 (M+H) +

実施例 38

N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-[2-(ピペリジノ)エチル]-1, 4-ブタンジアミン塩酸塩
【化83】



元素分析 ($\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値; C, 57.95; H, 8.38; N, 9.32; Cl, 17.69

実験値 58.03 8.53 9.15 17.74

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 465 (M+H) +

実施例 39

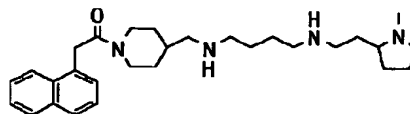
N-(3-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル)-N'

実験値 54.37 7.89 11.45 16.91

質量分析 (FAB-MS) m/z : 454 (M+H) +

実施例 36

N-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン塩酸塩
【化81】



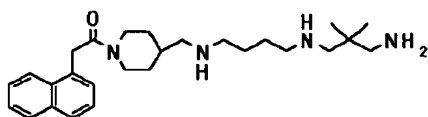
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.13-1.21 (m, 2H), 1.75-2.42 (m, 9H), 2.74-3.70 (m, 16H), 4.05 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 7.32-7.54 (m, 4H), 7.79 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.3$ Hz, 1H)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.17-1.21 (m, 2H), 1.80-1.88 (m, 7H), 2.76-3.19 (m, 16H), 3.95-4.06 (m, 5H), 4.25 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 7.34-7.55 (m, 4H), 7.82 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.3$ Hz, 1H)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.12-1.94 (m, 15H), 2.74-3.67 (m, 16H), 4.05 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.33-7.55 (m, 4H), 7.80 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.99 (d, $J=8.3$ Hz, 1H)

-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン塩酸塩

【化 8 4】



元素分析 (C₂₇H₄₂N₄O · 3HCl · H₂O として)

計算値 ; C, 57.29 ; H, 8.37 ; N, 9.90 ; Cl, 18.79

実験値 57.43 8.37 9.39 17.98

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 439 (M+H)⁺

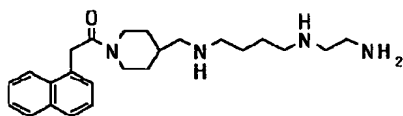
¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.16 (m, 2H), 1.78-1.88 (m, 7H), 2.73 (m, 1H), 2.89 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.03-3.13 (m, 8H), 4.02 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 7.31-7.52 (m, 4H), 7.78 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.97 (d, J=7.8Hz, 1H)

実施例 4 0

N-(2-アミノエチル)-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.12-1.21 (m, 2H), 1.74-1.84 (m, 7H), 2.73-3.29 (m, 12H), 4.04 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 7.31-7.54 (m, 4H), 7.78 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.97 (d, J=7.8Hz, 1H)

【化 8 5】



元素分析 (C₂₄H₃₆N₄O · 3HCl · 1.5H₂O として)

計算値 ; C, 54.09 ; H, 7.94 ; N, 10.51

実験値 54.13 7.79 10.69

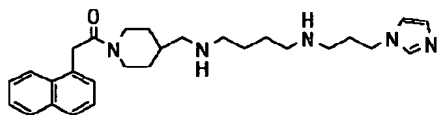
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 397 (M+H)⁺

実施例 4 1

N-[3-(イミダゾール-1-イル)プロピル]-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.09-1.21 (m, 2H), 1.74-2.02 (m, 10H), 2.32-2.36 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.89 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.99-3.16 (m, 9H), 4.05 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 4.42 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.62 (m, 1H), 7.31-7.53 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.3Hz, 1H), 9.05 (s, 1H)

【化 8 6】



元素分析 (C₂₈H₃₉N₅O · 3HCl · H₂O として)

計算値 ; C, 57.09 ; H, 7.53 ; N, 11.89 ; Cl, 18.06

実験値 57.10 7.65 11.88 18.32

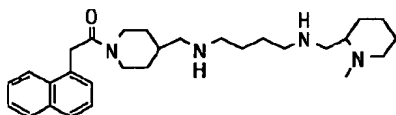
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 462 (M+H)⁺

実施例 4 2

N-(1-メチルピペリジン-2-イルメチル)-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.10-1.22 (m, 2H), 1.65-2.25 (m, 10H), 2.74 (m, 1H), 2.90-3.41 (m, 11H), 3.59 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.32-7.55 (m, 4H), 7.80 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.89 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.99 (d, J=7.8Hz, 1H)

【化 8 7】



元素分析 (C₂₉H₄₄N₄O · 3HCl · H₂O として)

計算値 ; C, 58.83 ; H, 8.34 ; N, 9.46 ; Cl, 17.96

実験値 58.72 8.24 9.17 18.19

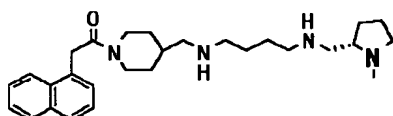
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 465 (M+H)⁺

実施例 4 3

N-[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イルメチル]-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

ル)-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化 8 8】



$[\alpha]_D^{25} = -10.60^\circ$ (C=1.0, MeOH)

元素分析 (C₂₈H₄₂N₄O · 3HCl · 0.8H₂O として)

計算値 ; C, 58.54 ; H, 8.18 ; N, 9.75 ; Cl, 18.51

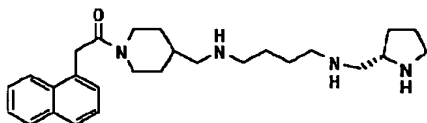
実験値 58.19 8.14 9.41 18.95

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 451 (M+H)⁺

実施例 4 4

N-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル] -N'-
-[1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イル
メチル] -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化 8 9】



融点 = 180-185℃

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 1.12 (m, 1H), 1.75 (m, 12H), 2.59 (m, 1H), 2.63-3.41 (m, 14H), 4.15 (s, 2H), 7.32 (d, J=7Hz, 1H), 7.44 (t, J=8Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.82 (d, J=8Hz, 1H), 7.93 (m, 2H)

$[\alpha]_D^{25} = +8.6^\circ$ (c=0.9, MeOH)

元素分析 (C₂₇H₄₀N₄O · 3HCl · 1.1H₂O として)

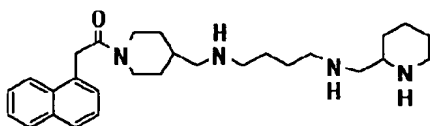
計算値 ; C, 57.31; H, 8.05; N, 9.90; Cl, 18.80

実験値 57.01 8.26 9.96 18.76

実施例 4 5

N-[1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イル
メチル] -N'-[(ピペリジン-2-イルメチル)
-1, 4-ブタンジアミン イソプロパノレート塩酸塩

【化 9 0】



融点 93-96℃

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 1.11 (m, 1H), 1.75 (m, 12H), 2.59 (m, 1H), 2.63-3.41 (m, 14H), 4.15 (s, 2H), 7.32 (d, J=7Hz, 1H), 7.44 (t, J=8Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.81 (d, J=8Hz, 1H), 7.93 (m, 2H)

元素分析 (C₂₈H₄₂N₄O · 3.5HCl · H₂O · C₃H₈O として)

元素分析 (C₂₄H₃₅N₃O · 2HCl · 0.2H₂O として)

計算値; C, 62.93 ; H, 8.23 ; N, 9.17 ; Cl, 15.48

実験値 62.92 8.32 9.04 15.52

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.10-1.29 (m, 2H), 1.75-2.21 (m, 10H), 3.05 (s, 3H), 2.52-3.44 (m, 11H), 3.63-4.07 (m, 3H), 4.23 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 7.32-7.54 (m, 4H), 7.79 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.98 (d, J=8.3Hz, 1H)

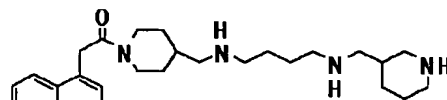
計算値 ; C, 56.73 ; H, 8.52 ; N, 8.54 ; Cl, 18.90

実験値 56.35 8.56 8.48 18.35

実施例 4 6

N-[1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イル
メチル] -N'-[(ピペリジン-3-イルメチル)
-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化 9 1】



融点 251-253℃

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 1.10 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.74 (m, 12H), 2.63-3.41 (m, 16H), 4.16 (s, 2H), 7.32 (d, J=7Hz, 1H), 7.45 (t, J=8Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.82 (d, J=8Hz, 1H), 7.94 (m, 2H)

元素分析 (C₂₈H₄₂N₄O · 3HCl · H₂O として)

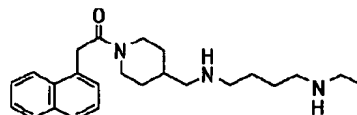
計算値 ; C, 58.18 ; H, 8.20 ; N, 9.69 ; Cl, 18.40

実験値 57.89 8.11 9.52 18.54

実施例 4 7

N-エチル -N'-[1-(1-ナフチルアセチル) ピ
ペリジン-4-イルメチル] -1, 4-ブタンジアミン
塩酸塩

【化 9 2】



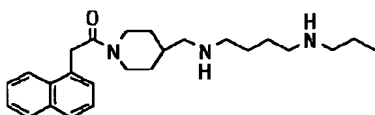
融点 228-229℃

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ : 1.00-1.15 (m, 2H), 1.21 (t, J = 6.8Hz, 3H), 1.63-1.75 (m, 4H), 1.80 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.60-2.78 (m, 1H), 2.80 (d, J = 7.3Hz, 2H), 2.86-2.96 (m, 6H), 3.32 (s, 2H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.37-4.44 (m, 1H), 7.33 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.45 (d, J = 6.8Hz, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90-7.98 (m, 2H), 8.81 (br s, 4H)

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 382 (M+H)⁺

実施例 48

N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-プロピル-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化93】



元素分析 (C₂₅H₃₇N₃O · 2HCl · 0.1H₂O として)

計算値 ; C, 63.85 ; H, 8.40 ; N, 8.93 ; Cl, 15.08

実験値 63.83 8.34 8.89 14.82

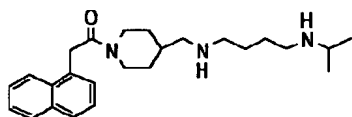
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 396 (M+H)⁺

融点 232-234℃

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ : 0.99(t, J=7.3Hz, 3H), 1.05-1.18(m, 2H), 1.66-1.99(m, 9H), 2.67-3.14(m, 10H), 4.02(m, 1H), 4.20(m, 2H), 4.60(m, 1H), 7.29-7.51(m, 4H), 7.76(d, J=8.3Hz, 1H), 7.84(m, 1H), 7.95(d, J=7.8Hz, 1H)

実施例 49

N-イソプロピル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化94】



元素分析 (C₂₅H₃₇N₃O · 2HCl · 0.3H₂O として)

計算値 ; C, 63.36 ; H, 8.42 ; N, 8.87 ; Cl, 14.96

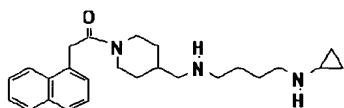
実験値 63.41 8.32 8.64 14.96

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 396 (M+H)⁺

融点 242-243℃
¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ : 1.05-1.21(m, 7H), 1.33(br s, 6H), 1.77-2.01(m, 7H), 2.74(m, 1H), 2.88(d, J=7.3Hz, 2H), 2.97-3.17(m, 6H), 4.05(m, 1H), 4.22(m, 2H), 4.63(m, 1H), 7.32-7.54(m, 4H), 7.79(d, J=8.3Hz, 1H), 7.87(m, 1H), 7.98(d, J=8.3Hz, 1H)

実施例 50

N-シクロプロピル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化95】



元素分析 (C₂₅H₃₅N₃O · 2HCl · 0.2H₂O として)

計算値 ; C, 63.88 ; H, 8.02 ; N, 8.94 ; Cl, 15.08

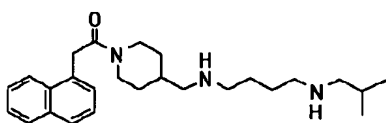
実験値 63.74 8.07 8.78 15.11

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 393 (M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ : 0.98-1.09(m, 4H), 1.20-1.43(m, 2H), 1.92-2.00(m, 4H), 2.11-2.23(m, 1H), 2.84-2.96(m, 2H), 3.06(d, J=6.8Hz, 2H), 3.16-3.25(m, 1H), 3.25-3.37(m, 2H), 3.40-3.50(m, 2H), 4.18-4.27(m, 1H), 4.39(s, 2H), 4.73-4.85(m, 1H), 7.49(d, J=7.3Hz, 1H), 7.56-7.72(m, 3H), 7.96(d, J=8.3Hz, 1H), 8.04(d, J=9.3Hz, 1H), 8.15(d, J=8.3Hz, 1H)

実施例 51

N-イソブチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化96】



元素分析 (C₂₆H₃₉N₃O · 2HCl · 0.2H₂O として)

融点 234-235℃

¹H-NMR(CD₃OD, 400 MHz) δ : 1.03-1.27(m, 4H), 1.05(d, J=6.8Hz, 6H), 1.73-1.90(m, 4H), 1.98-2.10(m, 2H), 2.70-2.78(m, 1H), 2.88(dd, J=18.6 and 7.3Hz, 4H), 3.04(m, 4H), 3.12-3.20(m, 1H), 4.07(br d, J=13.2Hz, 1H), 4.22(1/2 AB q, J=16.1Hz, 1H), 4.25(1/2 AB q, J=16.1Hz, 1H), 4.64(br d, J=13.7Hz, 1H), 7.33(d, J=7.3Hz, 1H), 7.44(m, 1H), 7.52(m, 2H), 7.80(d, J=8.3Hz, 1H), 7.87(m, 1H), 8.00(d, J=7.8Hz, 1H)

計算値 ;C, 64.24 ;H, 8.58 ;N, 8.64 ;Cl, 14.59

実験値 64.19 8.59 8.47 14.55

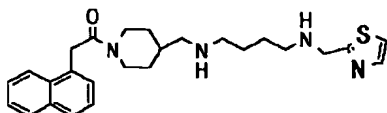
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 410 (M+H)⁺

実施例 52

N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(チアゾール-2-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化97】

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ : 1.09-2.03(m, 9H), 2.71-3.19(m, 8H), 4.05(m, 1H), 4.22(m, 2H), 4.63(m, 1H), 4.63(s, 2H), 7.32-7.54(m, 4H), 7.71(d, J=3.4Hz, 1H), 7.79(d, J=8.3Hz, 1H), 7.87(m, 2H), 7.99(d, J=8.3Hz, 1H)



元素分析 (C₂₆H₃₄N₄OS · 2HCl · 0.6H₂O として)

計算値 ; C, 58.44 ; H, 7.02 ; N, 10.48 ; Cl, 13.27

実験値 58.71 7.16 10.18 12.91

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 451 (M+H)⁺

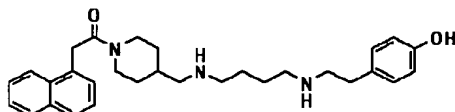
実施例 53

N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化98】

融点 232℃

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ : 1.0-1.25(m, 3H), 1.65-1.9(m, 5H), 1.95-2.05(m, 1H), 2.7-2.8(m, 1H), 2.8-3.2(m, 10H), 4.0-4.1(m, 1H), 4.23(d, J=6.4Hz, 2H), 4.55-4.7(m, 2H), 6.75(d, J=8.3Hz, 2H, Ar), 7.09(d, J=8.3Hz, 2H, Ar), 7.33(d, J=6.8Hz, 1H, Ar), 7.43(t, J=7.6Hz, 1H, Ar), 7.45-7.55(m, 2H, Ar), 7.79(d, J=8.3Hz, Ar), 7.88(d, J=7.8Hz, 1H, Ar), 7.99(d, J=8.3Hz, 1H, Ar)



元素分析 (C₃₀H₃₉N₃O₂ · 2HCl · H₂O として)

計算値: C, 63.82; H, 7.68; N, 7.44; Cl, 12.56

実験値 63.78 7.76 7.21 12.33

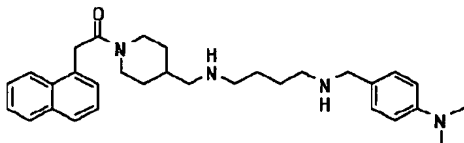
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 474 (M+H)⁺

実施例 54

N-(4-ジメチルアミノベンジル)-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化99】

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ : 1.1-1.25(m, 3H), 1.7-1.9(m, 5H), 2.0-2.1(m, 1H), 2.73(t, J=11.7Hz, 1H), 2.90(d, J=6.8Hz, 2H), 3.0-3.2(m, 5H), 3.28-3.31(m, 6H), 4.06(d, J=13.7Hz, 1H), 4.17-4.24(m, 2H), 4.28(s, 2H), 4.62(d, J=13.2Hz, 1H), 7.33(d, J=6.8Hz, 1H, Ar), 7.43(t, J=7.6Hz, 1H, Ar), 7.47-7.52(m, 2H, Ar), 7.69-7.72(m, 2H, Ar), 7.76-7.81(m, 3H, Ar), 7.88(d, J=7.3Hz, 1H, Ar), 7.98(d, J=8.3Hz, 1H, Ar)



元素分析 (C₃₁H₄₂N₄O · 3HCl · 1.5H₂O として)

計算値: C, 59.76; H, 7.76; N, 8.99; Cl, 17.07

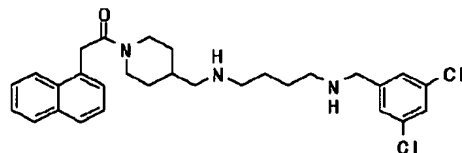
実験値 59.91 7.89 9.01 16.78

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 487 (M+H)⁺

実施例 55

N-(3,5-ジクロロベンジル)-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化100】



¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ : 1.1-1.2(m, 3H), 1.7-1.9(m, 5

H), 1.95-2.1 (m, 1H), 2.65-3.2 (m, 8H), 3.5-3.65 (m, 1H), 3.9-4.25 (m, 4H), 4.45-4.6 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H, Ar), 7.4

3-7.58 (m, 5H, Ar), 7.79-7.95 (m, 3H, Ar)

元素分析 ($C_{29}H_{35}Cl_2N_3O \cdot 2 \cdot 4HCl \cdot 1 \cdot 2H_2O$ として)

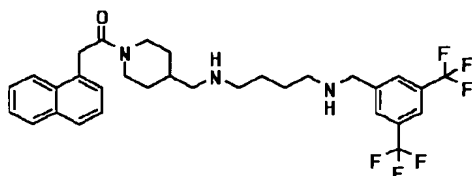
計算値: C, 56.03; H, 6.45; N, 6.76; Cl, 25.09

実験値 56.24 6.36 6.40 25.03

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 512 (M+H)⁺

実施例 5 6

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-
N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-
4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化101】



元素分析 ($C_{29}H_{35}Cl_2N_3O \cdot 2 \cdot 2HCl \cdot 2 \cdot 1H_2O$ として)

計算値: C, 53.37; H, 5.98; N, 6.02; Cl, 11.18

実験値 53.62 6.28 5.68 11.33

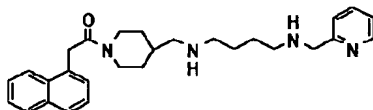
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 580 (M+H)⁺

融点 74-76℃

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.14-1.25 (m, 2H), 1.82 (m, 6H), 2.05 (s, 1H), 2.7-2.8 (m, 1H), 2.84 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.93 (q, J=6.1Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.55-4.6 (m, 1H), 7.3-7.35 (m, 1H, Ar), 7.44 (t, J=7.3Hz, 1H, Ar), 7.47-7.54 (m, 2H, Ar), 7.80 (d, J=7.8Hz, 1H, Ar), 7.88 (d, J=7.8Hz, 1H, Ar), 7.96 (d, J=7.8Hz, 1H, Ar), 8.06 (s, 1H, Ar), 8.25 (s, 2H, Ar)

実施例 5 7

N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-
イルメチル]-N'-(2-ピリジルメチル)-1, 4-
ブタンジアミン 塩酸塩
【化102】



元素分析 ($C_{28}H_{36}N_4O \cdot 3HCl \cdot 0.5H_2O$ として)

計算値: C, 59.73; H, 7.16; N, 9.95; Cl, 18.89

実験値 59.77 6.77 10.05 18.62

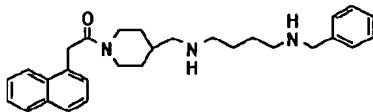
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 445 (M+H)⁺

融点 198-203℃

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 1.10 (m, 2H), 1.64-1.85 (m, 6H), 2.00 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 7.33 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.58 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.93 (m, 3H), 8.65 (d, J=4.9Hz, 1H), 9.00 (m, 2H), 9.42 (m, 2H)

実施例 5 8

N-ベンジル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)
ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミ
ン 塩酸塩
【化103】



元素分析 ($C_{29}H_{37}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として)

計算値: C, 66.28; H, 7.67; N, 8.00; Cl, 13.49

実験値 66.34 7.74 7.78 13.72

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 444 (M+H)⁺

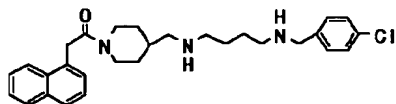
融点 224-227℃
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 1.09 (m, 2H), 1.63-1.87 (m, 6H), 2.00 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.72-2.98 (m, 6H), 3.08 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 7.33 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.52 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.82 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.94 (m, 2H), 9.01 (m, 2H), 9.43 (m, 2H)

実施例 5 9

N-(4-クロロベンジル)-N'-[1-(1-ナフ
チルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4

-ブタンジアミン 塩酸塩

【化104】



融点 241-243℃

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.06-1.29 (m, 2H), 1.70-1.90

元素分析 (C₂₉H₃₆N₃OCl · 2HCl · 0.3H₂O として)

計算値: C, 62.60; H, 6.99; N, 7.55; Cl, 19.12

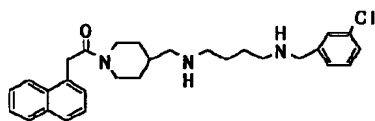
実験値 62.81 6.97 7.08 19.20

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 478 (M+H)⁺

実施例 60

N-(3-クロロベンジル)-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化105】



元素分析 (C₂₉H₃₆N₃OCl · 2HCl · 0.5H₂O として)

計算値: C, 62.20; H, 7.02; N, 7.50; Cl, 18.99

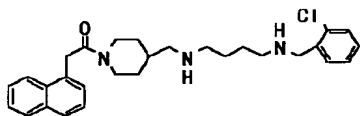
実験値 62.18 6.97 7.49 19.05

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 478 (M+H)⁺

実施例 61

N-(2-クロロベンジル)-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化106】



元素分析 (C₂₉H₃₆N₃OCl · 2HCl · 0.5H₂O として)

計算値: C, 62.20; H, 7.02; N, 7.50; Cl, 18.99

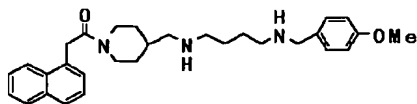
実験値 62.18 7.15 7.46 19.08

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 478 (M+H)⁺

実施例 62

N-(4-メトキシベンジル)-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化107】



元素分析 (C₃₀H₃₉N₃O₂Cl · 2HCl · 0.1H₂O として)

計算値: C, 65.71; H, 7.57; N, 7.66; Cl, 12.93

実験値 65.85 7.58 7.09 12.98

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 474 (M+H)⁺

実施例 63

(m, 6H), 2.03 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.90 (d, J=7.33Hz, 2H), 3.00-3.25 (m, 5H), 4.06 (d, J=13.18Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.20-4.28 (m, 2H), 4.63 (d, J=13.19Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.33Hz, 1H), 7.41-7.55 (m, 7H), 7.79 (d, J=8.30Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.79Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.30Hz, 1H)

融点 222-224℃

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.06-1.28 (m, 2H), 1.70-1.90

(m, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.90 (d, J=6.83Hz, 2H), 3.00-3.20 (m, 5H), 4.06 (d, J=13.67Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.19-4.26 (m, 2H), 4.62 (d, J=13.19Hz, 1H), 7.33 (d, J=6.84Hz, 1H), 7.40-7.54 (m, 6H), 7.60 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.30Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.32Hz, 1H), 8.00 (d, J=7.82Hz, 1H)

融点 213-217℃

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.15-1.25 (m, 2H), 1.70-1.90

(m, 6H), 2.03 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.90 (d, J=6.83Hz, 2H), 3.00-3.20 (m, 5H), 4.06 (d, J=13.67Hz, 1H), 4.20 (AB q, J=16.11Hz, 1H), 4.26 (AB q, J=16.11Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.62 (d, J=13.19Hz, 1H), 7.33 (d, J=6.84Hz, 1H), 7.37-7.56 (m, 6H), 7.64-7.66 (m, 1H), 7.80 (d, J=8.30Hz, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H), 8.00 (d, J=7.82Hz, 1H)

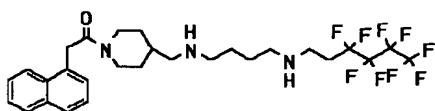
融点 244-246℃

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.15-1.28 (m, 2H), 1.70-1.90

(m, 6H), 2.02 (m, 1H), 2.74 (td, J=13.18 and 2.44Hz, 1H), 2.89 (d, J=7.32Hz, 2H), 3.00-3.20 (m, 5H), 3.81 (s, 3H), 4.06 (d, J=13.67Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.20 (AB q, J=16.60Hz, 1H), 4.26 (AB q, J=16.60Hz, 1H), 4.62 (d, J=13.19Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.78Hz, 2H), 7.33 (d, J=6.84Hz, 1H), 7.35-7.60 (m, 5H), 7.80 (d, J=8.30Hz, 1H), 7.89 (d, J=7.81Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.31Hz, 1H)

N-(3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6-ノナフル

オロヘキシル) -N' - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -1, 4-ブタンジ
アミン 塩酸塩
【化108】



元素分析 ($C_{28}H_{36}N_3OF_9 \cdot 2HCl$ として)

計算値 : C, 50.00; H, 5.40; N, 6.25; Cl, 10.54

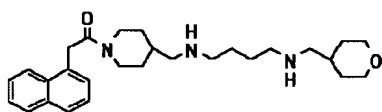
実験値 49.76 5.52 6.11 10.44

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 600 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 1.10 (m, 2H), 1.60-1.85 (m, 6H), 1.97 (m, 1H), 2.55-3.30 (m, 12H), 4.03 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 7.33 (d, J=6.84Hz, 1H, Ar), 7.45 (t, J=6.84Hz, 1H, Ar), 7.52-7.54 (m, 2H, Ar), 7.82 (d, J=8.30Hz, 1H, Ar), 7.90-7.97 (m, 2H, Ar), 8.80 (br, 2H, N⁺H₂), 9.35 (br, 2H, N⁺N₂)

実施例 64

N - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -N' - (4H-テトラヒドロピラン-4-イルメチル) -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化109】



元素分析 ($C_{28}H_{41}N_3O_2 \cdot 2 \cdot 1HCl \cdot H_2O$ として)

計算値: C, 61.57; H, 8.32; N, 7.69; Cl, 13.63

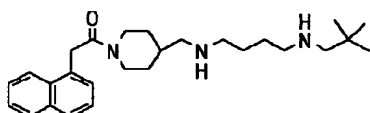
実験値 61.64 8.36 8.08 13.49

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 452 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 1.00-1.27 (m, 2H), 1.57-1.85 (m, 10H), 1.98 (m, 2H), 2.63 (t, J=11.72Hz, 1H), 2.75-2.94 (m, 8H), 3.08 (t, J=12.21Hz, 1H), 3.26 (dd, J=11.72 and 1.46Hz, 2H), 3.85 (dd, J=11.72 and 1.95Hz, 2H), 4.05 (d, J=12.70Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.38 (d, J=12.70Hz, 1H), 7.33 (d, J=6.34Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.30Hz, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.82 (d, J=7.81Hz, 1H), 7.90-7.98 (m, 2H), 8.94 (br, 4H, N⁺H₂)

実施例 65

N - (2, 2-ジメチルプロピル) -N' - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化110】



元素分析 ($C_{27}H_{41}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として)

計算値 : C, 64.14; H, 8.77; N, 8.31; Cl, 14.02

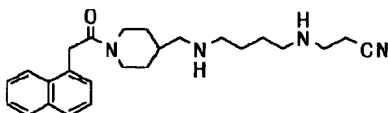
実験値 64.33 8.61 7.92 13.85

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 424 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.07 (s, 9H), 1.15-1.75 (m, 2H), 1.79-2.04 (m, 7H), 2.71-3.17 (m, 10H), 4.05 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 7.32-7.53 (m, 4H), 7.80 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.99 (m, 1H)

実施例 66

N - (2-シアノエチル) -N' - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化111】



元素分析 ($C_{25}H_{34}N_4O \cdot 2HCl \cdot 0.8H_2O$ として)

計算値; C, 60.80; H, 7.62; N, 10.85

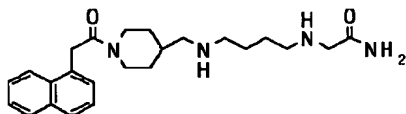
実験値 61.27 7.62 10.85

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.09-2.02 (m, 9H), 2.71-3.21 (m, 12H), 4.06 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.32-7.55 (m, 4H), 7.79 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.99 (d, J=8.3Hz, 1H)

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 407 (M+H)⁺

実施例 67

N- (カルバモイルメチル) -N' - [1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化112】



元素分析 (C₂₄H₃₄N₄O₂ · 2HCl · 1.2H₂O として)

計算値 :C, 57.07 ;H, 7.66 ;N, 11.09 ;Cl, 14.04

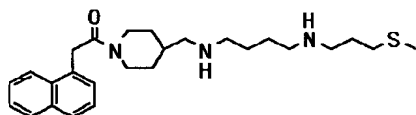
実験値 56.82 7.52 10.78 14.43

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 411 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.10-1.22 (m, 2H), 1.75-2.04 (m, 7H), 2.74 (m, 1H), 2.90 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.04-3.18 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.33-7.55 (m, 4H), 7.80 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.99 (d, J=8.3Hz, 1H)

実施例 68

N- [2- (メチルチオ) エチル] -N' - [1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化113】



元素分析 (C₂₆H₃₉N₃OS · 2HCl · 1.5H₂O として)

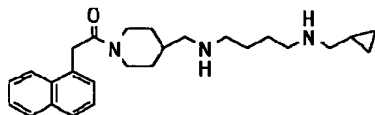
計算値 :C, 57.66 ;H, 8.19 ;N, 7.76 ;Cl, 13.09 ;S, 5.92

実験値 57.89 8.19 7.41 13.05 6.20

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.14-1.20 (m, 2H), 1.83-2.21 (m, 14H), 2.72-3.20 (m, 12H), 4.05 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 7.31-7.53 (m, 4H), 7.79 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.98 (m, 1H)

実施例 69

N- (シクロプロピルメチル) -N' - [1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化114】



元素分析 (C₂₆H₃₇N₃O · 2HCl · 0.9H₂O として)

計算値 :C, 62.87 ;H, 8.28 ;N, 8.46 ;Cl, 14.27

実験値 63.17 8.31 8.09 14.12

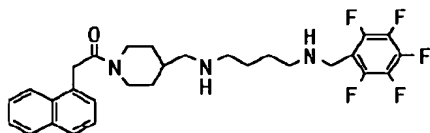
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 408 (M+H)⁺

融点. 232-234℃

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.39 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.05-1.18 (m, 3H), 1.75-1.99 (m, 7H), 2.71 (m, 1H), 2.86-3.11 (m, 10H), 4.03 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 7.29-7.51 (m, 4H), 7.76 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.96 (d, J=7.8Hz, 1H)

実施例 70

N- [1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -N' - (ペンタフルオロベンジル) -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化115】



元素分析 (C₂₉H₃₂F₅N₃O · 2HCl · 0.3H₂O として)

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.08-1.21 (m, 2H), 1.74-2.02 (m, 7H), 2.72 (m, 1H), 2.89 (d, J=6.83Hz, 2H), 2.97-3.17 (m, 5H), 4.05 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.32-7.54 (m, 4H), 7.79 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.87 (J=7.8Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.3Hz, 1H)

計算値: C, 56.92; H, 5.70; N, 6.87 ;Cl, 11.59; F, 15.52

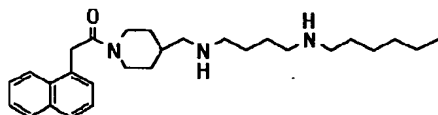
実験値 56.97 5.79 6.79 11.60 15.13

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 534 (M+H)⁺

実施例 7 1

N-ヘキシル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化116】



元素分析 (C₂₈H₄₃N₃O · 2 HCl · 0.1 H₂O として)

計算値: C, 64.71 ;H, 8.81 ;N, 8.09 ;Cl, 15.01

実験値 64.49 8.84 8.39 14.68

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 438 (M+H)⁺

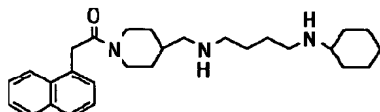
融点. 242-244℃

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 0.92 (m, 3H), 1.09-1.22 (m, 2H), 1.35 (m, 6H), 1.68-2.03 (m, 9H), 2.74 (m, 1H), 2.90 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.97-3.17 (m, 7H), 4.05 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 7.32-7.55 (m, 4H), 7.79 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.99 (d, J=7.8 Hz, 1H)

実施例 7 2

N-シクロヘキシル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化117】



元素分析 (C₂₈H₄₁N₃O · 2 HCl · H₂O として)

計算値: C, 63.87 ;H, 8.61 ;N, 7.98 ;Cl, 13.47

実験値 63.58 8.97 7.84 13.71

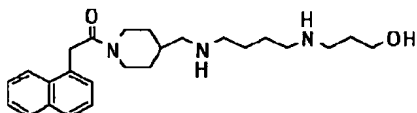
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 436 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.09-1.38 (m, 7H), 1.68-2.11 (m, 12H), 2.74 (m, 1H), 2.89 (d, J=7.3 Hz, 2H), 2.97-3.17 (m, 6H), 4.05 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.32-7.54 (m, 4H), 7.79 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J=7.8 Hz, 1H)

実施例 7 3

N-(3-ヒドロキシプロピル)-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化118】



元素分析 (C₂₆H₃₇N₃O₂ · 2 HCl · 0.75 H₂O として)

計算値: C, 60.29 ;H, 8.20 ;N, 8.44 ;Cl, 14.24

実験値 60.32 8.41 8.39 14.39

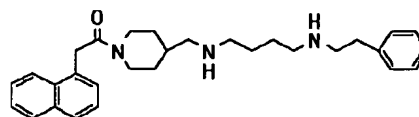
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 412 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.09-1.26 (m, 2H), 1.77-2.03 (m, 9H), 2.74 (m, 1H), 2.88 (d, J=7.3 Hz, 2H), 2.97-3.17 (m, 9H), 3.68 (t, J=5.9 Hz, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 7.32-7.55 (m, 4H), 7.79 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.98 (d, J=8.3 Hz, 1H)

実施例 7 4

N-フェネチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化119】



融点. 239-240℃

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.07-1.20 (m, 2H), 1.77-2.01 (m, 7H), 2.74 (m, 1H), 2.89 (d, J=7.3 Hz, 2H), 2.97-3.17 (m, 9H), 4.05 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.25-7.54 (m, 9H)

H), 7.79(d, J=8.3Hz, 1H), 7.87(m, 1H), 7.98(d, J=8.3Hz, 1H)

元素分析 (C₃₀H₃₉N₃O · 2HCl · 0.1H₂O として)

計算値: C, 67.68 ;H, 7.80 ;N, 7.89 ;Cl, 13.32

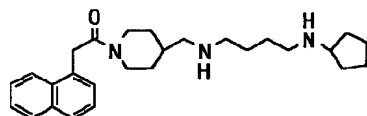
実験値 67.67 7.78 7.73 13.47

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 458 (M+H)⁺

実施例 7 5

N-シクロペンチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化120】



元素分析 (C₂₇H₃₉N₃O · 2HCl · 0.5H₂O として)

計算値: C, 64.40 ;H, 8.41 ;N, 8.34 ;Cl, 14.08

実験値 64.59 8.48 8.21 14.11

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 422 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.09-1.38(m, 2H), 1.66-2.10

(m, 15H), 2.74-3.17(m, 6H), 3.52(m, 1H), 4.03(m, 1H), 4.22

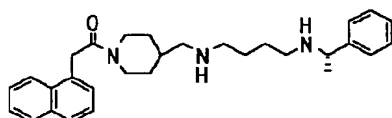
(m, 2H), 4.60(m, 1H), 7.32-7.52(m, 4H), 7.79(m, 1H), 7.87

(m, 1H), 7.99(m, 1H)

実施例 7 6

N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(S)-1-(フェニル)エチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化121】



元素分析 (C₃₀H₃₉N₃O · 2HCl · H₂O として)

計算値: C, 65.68 ;H, 7.90 ;N, 7.66 ;Cl, 12.92

実験値 66.05 8.29 7.51 12.73

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 458 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.07-1.18(m, 2H), 1.68-1.99

(m, 10H), 2.69-3.17(m, 8H), 4.04(m, 1H), 4.22(m, 2H), 4.3

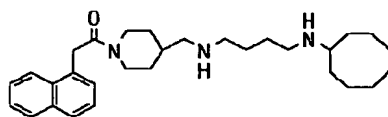
6(m, 1H), 4.60(m, 1H), 7.30-7.51(m, 9H), 7.78(d, J=8.3Hz,

1H), 7.87(J=7.3Hz, 1H), 7.98(d, J=8.3Hz, 1H)

実施例 7 7

N-シクロオクチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化122】



元素分析 (C₃₀H₄₅N₃O · 2.7HCl · 1.2H₂O として)

計算値: C, 61.72 ;H, 8.65 ;N, 7.20 ;Cl, 16.40

実験値 61.73 8.82 6.92 16.28

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 464 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.12-1.21(m, 2H), 1.57-2.02

(m, 21H), 2.74(m, 1H), 2.89(d, J=7.3Hz, 2H), 3.04-3.17(m,

5H), 4.05(m, 1H), 4.22(m, 2H), 4.63(m, 1H), 7.32-7.54(m, 4

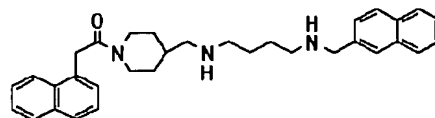
H), 7.79(d, J=8.3Hz, 1H), 7.87(J=7.3Hz, 1H), 7.99(d, J=8.

3Hz, 1H)

実施例 7 8

N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(2-ナフチルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化123】



融点. 235-236℃

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.09-1.19(m, 2H), 1.82-2.01

(m, 7H), 2.72 (m, 1H), 2.87 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.02-3.14 (m, 5H), 4.04 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 7.3

元素分析 (C₃₃H₃₉N₃O · 2HCl · 0.4H₂O として)

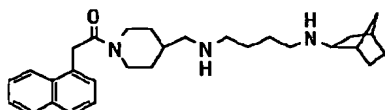
計算値 : C, 69.07 ; H, 7.34 ; N, 7.32 ; Cl, 12.36

実験値 69.17 7.37 7.26 12.41

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 494 (M+H)⁺

実施例 79

N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ノルボルナン-2-イル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化124】



元素分析 (C₂₉H₄₁N₃O · 2HCl · 0.9H₂O として)

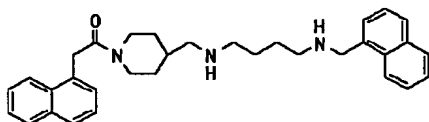
計算値 : C, 64.89 ; H, 8.41 ; N, 7.83 ; Cl, 13.21

実験値 64.98 8.62 7.74 13.24

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 448 (M+H)⁺

実施例 80

N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(1-ナフチルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化125】



元素分析 (C₃₃H₃₉N₃O · 2HCl · 2H₂O として)

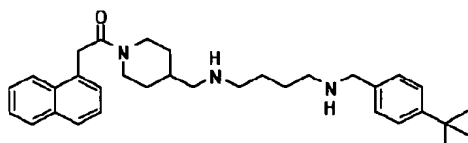
計算値 : C, 65.77 ; H, 7.53 ; N, 6.97

実験値 65.78 7.68 6.87

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 494 (M+H)⁺

実施例 81

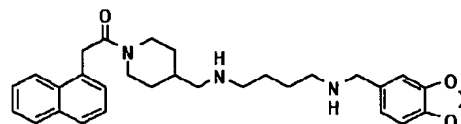
N-[4-(t-ブチル)ベンジル]-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化126】



質量分析値 (FAB-MS) m/z : 500 (M+H)⁺

実施例 82

N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化127】



融点 266-268℃

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ : 1.12-2.10 (m, 17H), 2.33 (br s, 1H), 2.58 (br s, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.89 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.97-3.15 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.32-7.53 (m, 4H), 7.79 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.99 (d, J=7.8Hz, 1H)

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ : 1.00-1.30 (m, 2H), 1.60-1.90 (m, 6H), 2.04 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.86 (d, J=7.33Hz, 2H), 2.95-3.35 (m, 9H), 4.04 (br d, J=13.67Hz, 1H), 4.17 (AB q, J=10.60Hz, 1H), 4.23 (AB q, J=10.60Hz, 1H), 4.60 (d, J=13.18Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 7.32 (d, J=6.84Hz, 1H), 7.43 (t, J=8.30Hz, 1H), 7.47-7.70 (m, 5H), 7.73 (d, J=6.35Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.30Hz, 1H), 7.88Hz, d, J=7.82Hz, 1H), 7.90-8.05 (m, 3H), 8.19 (d, J=8.79Hz, 1H),

融点 234-235℃

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ : 1.05-1.3 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.75-1.9 (m, 6H), 1.95-2.1 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.91 (d, J=7.3Hz, 2H), 3.0-3.2 (m, 5H), 4.06 (d, J=13.7Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.24 (d, J=6.4Hz, 1H), 4.63 (d, J=13.7Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.3Hz, 1H, Ar), 7.41-7.45 (m, 3H, Ar), 7.48-7.55 (m, 4H, Ar), 7.80 (d, J=8.3Hz, 1H, Ar), 7.89 (m, 1H, Ar), 8.00 (d, J=8.3Hz, 1H, Ar)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 1.05–1.15 (m, 2H), 1.70 (br, 4H), 1.79 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 1.97 (br, 1H), 2.63 (t, $J=14.7\text{Hz}$, 1H), 2.8–2.9 (m, 6H), 3.08 (m, 1H), 4.0–4.1 (m, 3H), 4.16 (s, 2H), 4.39 (d, $J=12.7\text{Hz}$, 1H), 6.05 (s, 2H), 6.96 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H, Ar), 7.02 (dd, $J=7.8, 1.5\text{Hz}$, 1H, Ar), 7.19 (d, $J=1.0\text{Hz}$,

1H, Ar), 7.33 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H, Ar), 7.45 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H, Ar), 7.49–7.54 (m, 2H, Ar), 7.82 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H, Ar), 7.91–7.97 (m, 2H, Ar), 8.85 (br m, 2H, N^+H_2), 9.22 (br m, 2H, N^+H_2)

元素分析 ($\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$ として)

計算値: C, 64.28; H, 7.01; N, 7.50; Cl, 12.65

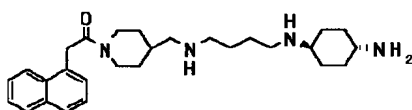
実験値 63.99 7.09 7.50 12.55

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 488 (M+H) $^+$

実施例 8 3

N- (トランス-4-アミノシクロヘキシル) -N' -
[1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イル
メチル] -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化128】



元素分析 ($\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値: C, 57.29; H, 8.24; N, 9.54

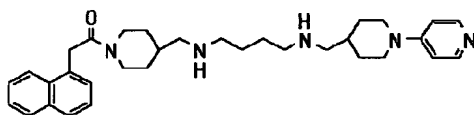
実験値 57.70 7.82 8.97

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 451 (M+H) $^+$

実施例 8 4

N- [1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-
イルメチル] -N' - [1- (4-ピリジル) ピペリジ
ン-4-イルメチル] -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化129】



元素分析 ($\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値: C, 57.35; H, 7.87; N, 10.13; Cl, 15.39

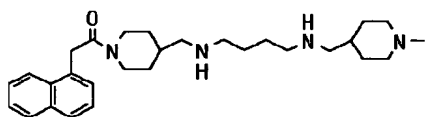
実験値 57.78 7.58 9.45 15.36

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 528 (M+H) $^+$

実施例 8 5

N- (1-メチルピペリジン-4-イルメチル) -N' -
[1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イル
メチル] -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化130】



元素分析 ($\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値: C, 59.19; H, 8.32; N, 9.52; Cl, 18.07

実験値 59.27 7.97 9.43 17.70

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 465 (M+H) $^+$

実施例 8 6

N- [1- (3-アミノプロピル) ピペリジン-4-イル
メチル] -N' - [1- (1-ナフチルアセチル) ピ
ペリジン-4-イルメチル] -1, 4-ブタンジアミン

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.09 (m, 1H), 1.28–1.58 (m, 3H), 1.58–1.87 (m, 7H), 88–2.21 (m, 6H), 2.63 (m, 1H), 2.69–3.00 (m, 7H), 3.08 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.16 (s, 2H) (m, 1H), 7.33 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.45 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) (m, 2H), 7.82 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.94 (m, 2H), (m, 3H), 8.50–9.38 (broad m, 7H)

融点. 225–230℃

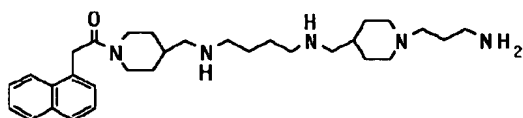
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.16–1.43 (m, 4H), 1.85–2.06 (m, 10H), 2.80 (m, 1H), 2.91–3.20 (m, 12H), 4.20 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 7.17 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.33–7.54 (m, 4H), 7.80 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.09–1.22 (m, 2H), 1.62–2.11 (m, 12H), 2.73 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.90 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.99–3.17 (m, 9H), 3.50 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.31–7.54 (m, 4H), 7.79 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.98 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H)

ルメチル] -N' - [1- (1-ナフチルアセチル) ピ
ペリジン-4-イルメチル] -1, 4-ブタンジアミン

塩酸塩

【化131】



元素分析 ($C_{31}H_{49}N_5O \cdot 4HCl \cdot 1.5H_2O$ として)

計算値 : C, 54.71 ;H, 8.29;N, 10.29

実験値 55.08 8.05 9.87

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 508 (M+H)⁺

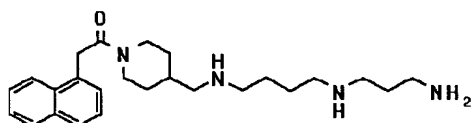
融点. 230℃以上

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.09-2.14 (m, 16H), 2.70-3.20 (m, 16H), 3.60 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 7.31-7.52 (m, 4H), 7.79 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.98 (m, 1H)

実施例 87

N-(3-アミノプロピル)-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化132】



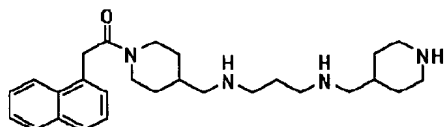
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 411 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 500MHz) δ : 1.08-1.25 (m, 2H), 1.83 (m, 6H), 2.04 (m, 1H), 2.11 (quint, J=7.6Hz, 2H), 2.75 (t, J=11.7Hz, 1H), 2.92 (d, J=7.3Hz, 2H), 4.07 (d, J=14.2Hz, 1H), 4.24 (AB q, J=16.1Hz, 2H), 4.63 (d, J=13.7Hz, 1H), 7.34 (d, J=7.3Hz, 1H, Ar), 7.44 (t, J=7.6Hz, 1H, Ar), 7.53 (m, 2H, Ar), 7.80 (d, J=8.3Hz, 1H, Ar), 7.89 (d, J=7.3Hz, 1H, Ar), 8.00 (d, J=8.3Hz, 1H, Ar)

実施例 88

N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,3-プロパンジアミン 塩酸塩

【化133】



元素分析 ($C_{27}H_{40}N_4O \cdot 3HCl \cdot 0.75H_2O$ として)

計算値 : C, 57.96 ;H, 8.02 ;N, 10.01

実験値 57.62 7.78 9.76

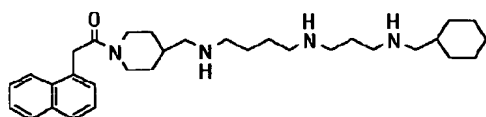
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 437 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.2-1.35 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.78 (d, J=12.7Hz, 1H), 1.88 (d, J=13.2Hz, 1H), 2.05-2.15 (m, 3H), 2.15-2.25 (m, 3H), 2.76 (t, J=12.0Hz, 1H), 2.93 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.0-3.1 (m, 4H), 3.12-3.18 (m, 5H), 3.42 (d, J=12.7Hz, 2H), 4.05 (d, J=13.7Hz, 1H), 4.24 (d, J=6.4Hz, 2H), 4.62 (d, J=12.7Hz, 1H), 7.32 (d, J=6.8Hz, 1H, Ar), 7.43 (t, J=7.6Hz, 1H, Ar), 7.45-7.55 (m, 2H, Ar), 7.79 (d, J=7.8Hz, 1H, Ar), 7.88 (d, J=8.5Hz, 1H, Ar), 7.99 (d, J=8.3Hz, 1H, Ar)

実施例 89

N-[3-(シクロヘキシルメチルアミノ)プロピル]-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化134】



元素分析 ($C_{32}H_{50}N_4O \cdot 3HCl \cdot 0.5H_2O$ として)

計算値 : C, 61.48 ;H, 8.71 ;N, 8.96 ;Cl, 17.01

実験値 61.48 8.64 8.82 17.05

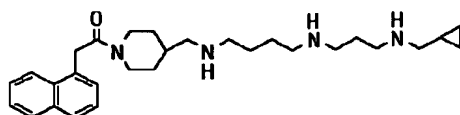
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 507 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.02-1.34 (m, 7H), 1.73-2.19 (m, 15H), 2.71-3.17 (m, 14H), 4.05 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.31-7.54 (m, 4H), 7.79 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.98 (d, J=7.8Hz, 1H)

実施例 90 N-[3-(シクロプロピルメチルアミノ)プロピル]-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピ

ペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化135】



元素分析 (C₂₉H₄₄N₃O · 3HCl · 0.6H₂O として)

計算値 : C, 59.55 ;H, 8.31 ;N, 9.58 ;Cl, 18.18

実験値 59.64 8.16 9.47 18.47

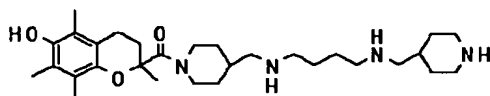
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 465 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.43 (m, 2H), 0.71 (m, 2H), 1.08-1.22 (m, 3H), 1.74-2.18 (m, 10H), 2.74 (m, 1H), 2.89-3.17 (m, 13H), 4.05 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.32-7.54 (m, 4H), 7.79 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.98 (d, J=7.8Hz, 1H)

実施例 9 1

N-[1-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イルカルボニル) ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化136】



元素分析 (C₃₀H₅₀N₄O₃ · 3HCl · H₂O として)

計算値 : C, 56.11 ;H, 8.63 ;N, 8.72 ;Cl, 16.56

実験値 56.13 8.67 8.47 15.98

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 515 (M+H)⁺

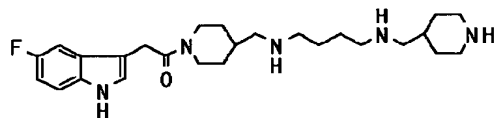
融点. 221-223℃

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.22-1.43 (m, 4H), 1.64-2.21 (m, 17H), 2.14 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.61-3.14 (m, 12H), 3.49 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 5.20 (m, 1H)

実施例 9 2

N-[1-(5-フルオロインドール-3-イルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化137】



元素分析 (C₂₆H₄₀N₅OF · 3HCl · 2H₂O として)

計算値 : C, 51.78 ;H, 7.86 ;N, 11.61 ;Cl, 17.64 ;F, 3.15

実験値 51.94 7.73 11.43 17.54 3.42

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 458 (M+H)⁺

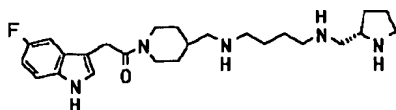
融点. 216-218℃

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.86 (m, 2H), 1.17 (m, 2H), 1.50-2.14 (m, 10H), 2.67 (m, 1H), 2.81 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.97-3.05 (m, 9H), 3.41 (m, 2H), 3.79 (d, J=15.1Hz, 1H), 3.90 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.19-7.31 (m, 3H)

実施例 9 3

N-[1-(5-フルオロインドール-3-イルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化138】



元素分析 (C₂₅H₃₈N₅OF · 3HCl · 2H₂O として)

計算値 : C, 50.98 ;H, 7.70 ;N, 11.89 ;Cl, 18.06

実験値 50.90 7.39 11.50 18.06

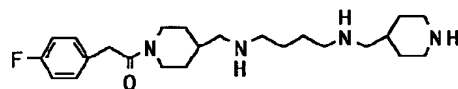
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 444 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.82-0.92 (m, 1H), 1.05-1.12 (m, 1H), 1.69 (br d, J=12.21Hz, 1H), 1.80-2.20 (m, 9H), 2.33 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.83 (d, J=7.33Hz, 2H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.34-3.50 (m, 5H), 3.80 (AB q, J=15.13Hz, 1H), 3.91 (AB q, J=15.13Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.15 (d, J=13.68Hz, 1H), 4.60 (d, J=13.21Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.22-7.32 (m, 2H)

実施例 9 4

N- [1- (4-フルオロフェニルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -N'- (ピペリジン-4-イルメチル) -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化 1 3 9】



元素分析 ($C_{24}H_{39}FN_4O \cdot 3HCl \cdot 0.25H_2O$ として)

計算値: C, 54.14 ;H, 8.04 ;N, 10.52 ;Cl, 19.97 ;F, 3.57

実験値 54.16 7.86 10.46 19.71 3.48

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 419 (M+H)⁺

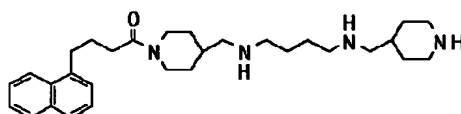
融点. 230℃以上

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.00 (m, 1H), 1.16 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.77-2.16 (m, 10H), 2.67 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.98-3.12 (m, 9H), 3.42 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.25 (m, 2H)

実施例 9 5

N- [1- [4- (1-ナフチル) ブチリル] ピペリジン-4-イルメチル] -N'- (ピペリジン-4-イルメチル) -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化 1 4 0】



元素分析 ($C_{30}H_{46}N_4O \cdot 3HCl \cdot 0.5H_2O$ として)

計算値: C, 60.35 ;H, 8.44 ;N, 9.38 ;Cl, 17.81

実験値 60.08 8.31 9.19 17.89

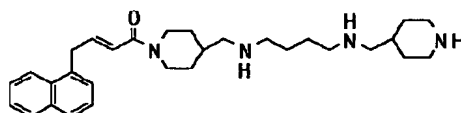
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 479 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.14 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.83-2.14 (m, 12H), 2.48 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.90-3.12 (m, 13H), 3.41 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 7.33-7.51 (m, 4H), 7.71 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.3Hz, 1H)

実施例 9 6

N- [1- [4- (1-ナフチル) クロトリル] ピペリジン-4-イルメチル] -N'- (ピペリジン-4-イルメチル) -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化 1 4 1】



元素分析 ($C_{30}H_{44}N_4O \cdot 3HCl \cdot H_2O$ として)

計算値: C, 59.65;H, 8.18;N, 9.27 ;Cl, 17.61

実験値 59.70 8.02 9.25 17.84

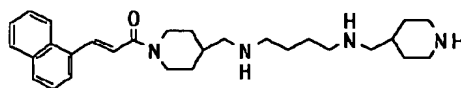
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 477 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.15 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.82-2.16 (m, 10H), 2.69-3.07 (m, 12H), 3.43 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 6.38 (d, J=15.1Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.34-7.53 (m, 4H), 7.77-8.03 (m, 3H)

実施例 9 7

N- [1- [トランス-3- (1-ナフチル) アクリロイル] ピペリジン-4-イルメチル] -N'- (ピペリジン-4-イルメチル) -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化 1 4 2】



元素分析 ($C_{29}H_{42}N_4O \cdot 3HCl \cdot 1.5H_2O$ として)

計算値 : C, 58.14;H, 8.08;N, 9.35 ;Cl, 17.75

実験値 58.32 7.84 9.25 17.84

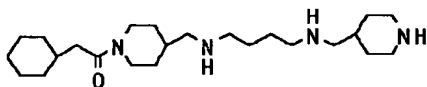
¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.18-2.18 (m, 14H), 2.84-3.12 (m, 12H), 3.44 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 7.21 (d, J=15.5Hz, 1H), 7.49-7.59 (m, 3H), 7.87-7.92 (m, 3H), 8.20 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.43 (d, J=15.5Hz, 1H)

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 463 (M+H)⁺

実施例 98

N-[1-(シクロヘキシルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化143】



元素分析 (C₂₄H₄₆N₄O · 3HCl として)

計算値: C, 55.86; H, 9.57; N, 10.86; Cl, 20.61

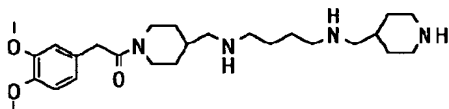
実験値 55.59 9.05 10.82 20.21

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 407 (M+H)⁺

実施例 99

N-[1-(3,4-ジメトキシフェニルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化144】



元素分析 (C₂₆H₄₄N₄O₃ · 3HCl · 0.25H₂O として)

計算値: C, 54.35; H, 8.33; N, 9.75; Cl, 18.51

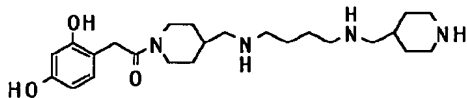
実験値 54.24 8.24 9.67 18.32

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 461 (M+H)⁺

実施例 100

N-[1-(2,4-ジヒドロキシフェニルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化145】



元素分析 (C₂₄H₄₀N₄O₃ · 3HCl · 3.5H₂O として)

計算値: C, 47.64; H, 8.33; N, 9.26

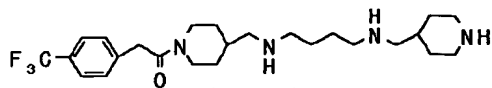
実験値 47.80 7.90 9.57

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 433 (M+H)⁺

実施例 101

N-(ピペリジン-4-イルメチル)-N'-[1-(4-トリフルオロメチルフェニルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化146】



元素分析 (C₂₅H₃₉F₃N₄O · 3HCl · 0.5H₂O として)

計算値: C, 71.22; H, 8.49; N, 6.56; Cl, 18.12; F, 9.71

実験値 70.78 6.93 9.35 17.80 9.77

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.98-2.28 (m, 25H), 2.65 (m, 1H), 2.95-3.16 (m, 13H), 3.43 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 4.58 (m, 1H)

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.94 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.77-2.15 (m, 10H), 2.67 (m, 1H), 2.87 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.98-3.07 (m, 9H), 3.42 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.06 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 6.78-6.90 (m, 3H)

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.15 (m, 2H), 1.54-2.15 (m, 12H), 2.67-3.04 (m, 12H), 3.29-3.70 (m, 4H), 4.10 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.90 (m, 1H)

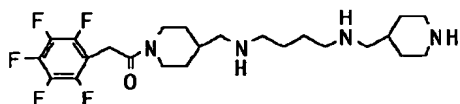
¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.14 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.84 (m, 6H), 2.02-2.15 (m, 4H), 2.69 (m, 1H), 2.90 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.98-3.14 (m, 9H), 3.43 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.3Hz, 2H)

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 469 (M+H)⁺

実施例 102

N- (ピペリジン-4-イルメチル) -N'- [1-
(ペンタフルオロフェニルアセチル) ピペリジン-4-
イルメチル] -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化147】



元素分析 (C₂₄H₃₅F₅N₄O · 3HCl · 0.5H₂O として)

計算値: C, 47.34; H, 6.46; N, 9.20; Cl, 17.47; F, 15.60

実験値 47.12 6.16 9.19 17.35 15.61

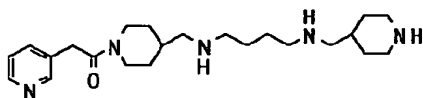
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 491 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.22-1.58 (m, 4H), 1.87-2.18 (m, 10H), 2.76 (m, 1H), 2.99-3.09 (m, 11H), 3.44 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.54 (m, 1H)

実施例 103

N- (ピペリジン-4-イルメチル) -N'- [1-
(3-ピリジルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル]
-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化148】



元素分析 (C₂₃H₃₉N₅O · 4HCl · 2H₂O として)

計算値: C, 47.35; H, 8.12; N, 12.00; Cl, 24.30

実験値 47.12 7.96 11.77 24.16

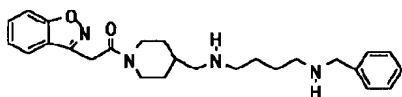
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 402 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.25-1.60 (m, 4H), 1.90-2.13 (m, 10H), 2.78 (m, 1H), 3.04-3.47 (m, 13H), 4.15 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.55 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.80 (m, 2H)

実施例 104

N- [1- (1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル
アセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -N'- ベン
ジル-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化149】



元素分析 (C₂₆H₄₀N₄O₂ · 2HCl として)

計算値: C, 61.53; H, 7.15; N, 11.04; Cl, 13.97

実験値 61.26 7.17 10.99 14.02

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 435 (M+H)⁺

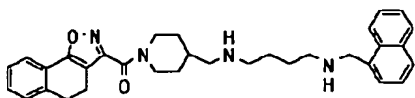
融点 250-252℃

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.98-1.25 (m, 2H), 1.65-1.90 (m, 6H), 2.00 (m, 1H), 2.64 (t, J=12.19Hz, 1H), 2.65-2.95 (m, 6H), 3.15 (t, J=12.20Hz, 1H), 4.06 (d, J=13.67Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.35 (d, J=13.18Hz, 1H), 7.36-7.45 (m, 4H, Ar), 7.57-7.59 (m, 2H, Ar), 7.64 (m, 1H, Ar), 7.72 (d, J=8.30Hz, 1H, Ar), 7.78 (d, J=8.30Hz, 1H, Ar), 8.97 (br, 2H, N⁺H₂), 9.38 (br, 2H, N⁺H₂)

実施例 105

N- (4, 5-ジヒドロナフト [2, 1-d] イソキ
サゾール-3-イルカルボニル) -N'- (1-ナフ
チルメチル) -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化150】



元素分析 (C₃₃H₃₈N₄O₂ · 2HCl · 0.5H₂O として)

融点 198-200℃

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 1.09-1.24 (m, 2H), 1.70-1.95 (m, 6H), 2.09 (m, 1H), 2.75 (t, J=7.81Hz, 2H), 2.80-2.95 (m, 6H), 3.04 (t, J=7.81Hz, 2H), 3.00-3.23 (m, 2H), 4.00 (d, J=13.68Hz, 1H), 4.48 (d, J=12.70Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 7.36-7.42 (m, 3H), 7.57-7.67 (m, 4H), 7.82 (d, J=7.33Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.30Hz, 2H), 8.26 (d, J=7.79Hz, 1H), 9.07 (br, 2H, N⁺H₂), 9.37 (br, 2H, N⁺H₂)

計算値 ;C, 65.56 ;H, 6.83;N, 9.27 ;Cl, 11.72

実験値 65.50 6.74 9.28 12.02

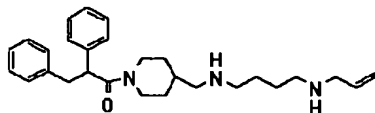
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 523 (M+H)⁺

実施例 106

N-アリル-N'-[1-(2,3-ジフェニルプロピオニル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化151】

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.15(m, 0.5H), 0.55(m, 0.5H), 0.79(m, 1H), 1.40-1.85(m, 7H), 2.40-2.88(m, 8H), 3.28(m, 1H), 3.54(m, 2H), 3.85-4.07(m, 2H), 4.27-4.38(m, 2H), 5.34-5.50(m, 2H), 5.92(m, 1H), 7.12-7.35(m, 10H, Ar), 8.70-9.26(br, 4H, N⁺H₂)



元素分析 (C₂₈H₃₉N₃O · 2HCl · 0.25H₂O として)

計算値 ; C, 65.81 ; H, 8.18 ; N, 8.22 ; Cl, 13.87

実験値 65.71 8.21 8.21 14.16

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 434 (M+H)⁺

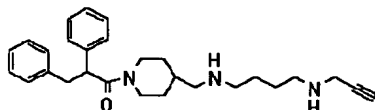
実施例 107

N-[1-(2,3-ジフェニルプロピオニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-プロパギル-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化152】

融点 213-5℃

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.15(m, 0.5H), 0.54(m, 0.5H), 0.79(m, 1H), 1.40-1.85(m, 7H), 2.40-2.96(m, 10H), 3.25(m, 1H), 3.88(d, J=5.86Hz, 2H), 3.90-4.08(m, 1H), 4.26-4.38(m, 2H), 7.13-7.36(m, 10H, Ar), 8.75-8.90(br, 2H, N⁺H₂), 9.47(br, 2H, N⁺H₂)



元素分析 (C₂₈H₃₇N₃O · 2HCl · 0.5H₂O として)

計算値 ; C, 65.49 ; H, 7.85 ; N, 8.18 ; Cl, 13.18

実験値 65.69 7.75 8.24 14.10

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 432 (M+H)⁺

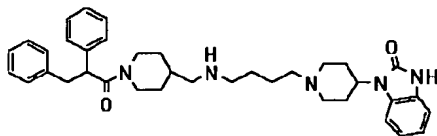
実施例 108

4-[4-[4-(1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ブチルアミノメチル]-1-(2,3-ジフェニルプロピオニル)ピペリジン 塩酸塩

【化153】

融点 252-4℃

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.15(m, 0.5H), 0.55(m, 0.5H), 0.82(m, 1H), 1.40-1.95(m, 11H), 2.40-3.25(m, 10H), 3.32(m, 1H), 3.58(m, 2H), 3.90-4.06(m, 1H), 4.25-4.40(m, 3H), 4.59(m, 1H), 7.00(m, 3H, Ar), 7.10-7.40(m, 10H, Ar), 7.68(m, 1H, Ar), 8.85-9.20(m, 2H, N⁺H₂), 10.98(s, 1H, NH), 11.23(br, 1H, N⁺H)



元素分析 (C₃₇H₄₇N₅O₂ · 2HCl · H₂O として)

計算値 ; C, 64.90 ; H, 7.51 ; N, 10.23 ; Cl, 10.36

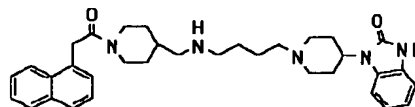
実験値 64.94 7.54 10.06 10.53

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 594 (M+H)⁺

実施例 109

4-[4-[4-(1,3-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ブチルアミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン 塩酸塩

【化154】



融点 254-6℃

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ : 1.04-1.18(m, 2H), 1.67-1.9

3 (m, 10H), 1.99 (m, 1H), 2.64 (t, J=11.72Hz, 1H), 2.78-2.97 (m, 6H), 3.04-3.20 (m, 3H), 3.60 (m, 2H), 4.06 (d, J=13.19Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.40 (d, J=13.18Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 7.00 (m, 3H, Ar), 7.33 (d, J=6.83Hz, 1H, Ar), 7.46 (t, J=8.30

Hz, 1H, Ar), 7.49-7.55 (m, 2H, Ar), 7.64 (m, 1H, Ar), 7.82 (d, J=8.30Hz, 1H, Ar), 7.87-7.95 (m, 2H, Ar), 8.89 (br, 2H, N⁺H₂), 10.95 (s, 1H, NH), 11.10 (br, 1H, N⁺H)

元素分析 (C₃₄H₄₃N₅O₂ · 2HCl · H₂O として)

計算値; C, 63.34 ;H, 7.35 ;N, 10.86 ;Cl, 11.00

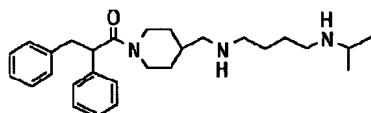
実験値 63.49 7.34 10.50 10.93

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 554 (M+H)⁺

実施例 110

N-[1-(2,3-ジフェニルプロピオニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-イソプロピル-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化 155】



元素分析 (C₂₈H₄₁N₃O · 2HCl · 0.3H₂O として)

計算値; C, 65.43 ;H, 8.55 ;N, 8.18 ;Cl, 13.80

実験値 65.50 8.71 8.12 13.60

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 436 (M+H)⁺

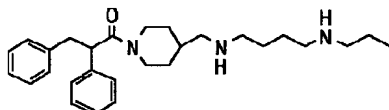
融点. 204-205℃

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.27 (m, 0.5H), 0.63 (m, 0.5H), 0.94 (m, 1H), 1.32-1.89 (m, 14H), 2.52-3.03 (m, 9H), 4.04-4.60 (m, 4H), 7.06-7.29 (m, 10H)

実施例 111

N-[1-(2,3-ジフェニルプロピオニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-プロピル-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化 156】



元素分析 (C₂₈H₄₁N₃O · 2HCl として)

計算値 ; C, 66.13 ;H, 8.52 ;N, 8.26 ;Cl, 13.94

実験値 65.98 8.63 8.20 13.86

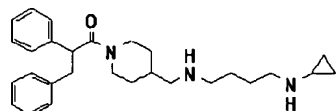
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 436 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.27 (m, 0.5H), 0.63 (m, 0.5H), 0.94-1.12 (m, 4H), 1.32-1.89 (m, 12H), 2.52-3.03 (m, 10H), 4.04-4.60 (m, 3H), 7.06-7.29 (m, 10H)

実施例 112

N-シクロプロピル-N'-[1-(2,3-ジフェニルプロピオニル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化 157】



元素分析 (C₂₃H₃₅N₃O · 2HCl · 0.2H₂O として)

計算値; C, 65.92;H, 8.18;N, 8.24 Cl, 13.90

実験値 65.72 8.25 8.32 14.02

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 434 (M+H)⁺

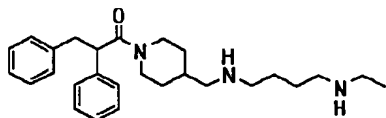
¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 0.21-0.35 (m, 0.5H), 0.55-0.72 (m, 0.5H), 0.80-1.02 (m, 5H), 1.40-2.00 (m, 7H), 2.48-3.23 (m, 10H), 3.33-3.48 (m, 1H), 4.00-4.13 (m, 1H), 4.15-4.35 (m, 1H), 4.42-4.63 (m, 1H), 7.00-7.37 (m, 10H)

実施例 113

N-[1-(2,3-ジフェニルプロピオニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-エチル-1,4-ブ

タンジアミン 塩酸塩

【化 158】



融点 271-277 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ : 0.28 (m, 0.5H), 0.64 (m, 0.5H),

元素分析 ($\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 ; C, 65.10 ; H, 8.38 ; N, 8.44 ; Cl, 14.23

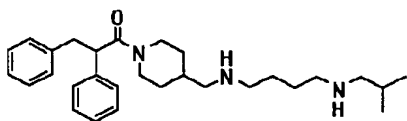
実験値 65.04 8.32 8.30 14.23

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 422 (M+H) $^+$

実施例 114

N-[1-(2,3-ジフェニルプロピオニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-イソブチル-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化159】



元素分析 ($\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O} \cdot 2.1\text{HCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 ; C, 65.74 ; H, 8.66 ; N, 7.93 ; Cl, 14.05

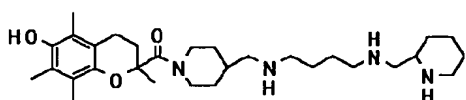
実験値 65.78 8.76 7.98 13.78

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 450 (M+H) $^+$

実施例 115

N-[1-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イルカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-2-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化160】



元素分析 ($\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 ; C, 56.11 ; H, 8.63 ; N, 8.72 ; Cl, 16.56

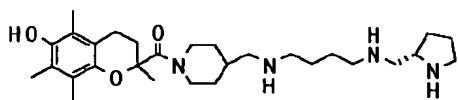
実験値 56.25 8.87 8.45 16.30

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 515 (M+H) $^+$

実施例 116

N-[1-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イルカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化161】



元素分析 ($\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 ; C, 55.45 ; H, 8.50 ; N, 8.92

実験値 55.49 8.59 8.53

0.88-1.02 (m, 1H), 1.32 (dd, $J = 13.3$ and 7.2 Hz, 3H), 1.48 (br d, $J = 12.2$ Hz, 0.5H), 1.63 (br d, $J = 12.7$ Hz, 0.5H), 1.70-1.95 (m, 6H), 2.52-2.63 (m, 1H), 2.65-3.11 (m, 10H), 3.28-3.46 (m, 1H), 4.03-4.14 (m, 1H), 4.18-4.31 (m, 1H), 7.05-7.31 (m, 10H)

融点 240-242 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ : 0.28 (m, 0.5H), 0.64 (m, 0.5H), 0.95 (m, 1H), 1.02-1.07 (m, 6H), 1.48 (br d, $J = 12.3$ Hz, 0.5H), 1.63 (br d, $J = 12.9$ Hz, 0.5H), 1.70-1.96 (m, 6H), 1.97-2.10 (m, 1H), 2.51-2.63 (m, 1H), 2.68-3.08 (m, 10H), 3.30-3.44 (m, 1H), 4.03-4.12 (m, 1H), 4.20 (t, $J = 7.3$ Hz, 0.5H), 4.27 (dd, $J = 9.2$ and 5.8 Hz, 0.5H), 4.51 (br d, $J = 13.1$ Hz, 0.5H), 4.59 (br d, $J = 13.4$ Hz), 7.05-7.31 (m, 10H)

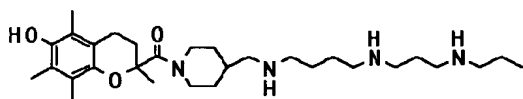
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 0.85-2.15 (m, 16H), 1.58 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.52-3.47 (m, 14H), 4.44 (m, 2H), 5.11 (m, 2H)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 0.85-2.15 (m, 12H), 1.58 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.52-3.47 (m, 14H), 4.44 (m, 2H), 5.11 (m, 2H)

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 501 (M+H)⁺

実施例 117

N-[1-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イルカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-[3-(プロピルアミノ)プロピル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化162】



元素分析 (C₃₀H₅₂N₄O₃ · 3HCl · 0.5H₂O として)

計算値 ; C, 56.73 ; H, 8.89 ; N, 8.82 ; Cl, 16.75

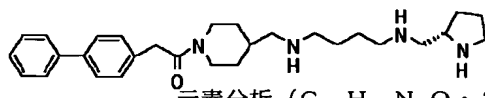
実験値 56.72 8.96 8.63 16.79

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 517 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.02 (t, J=7.3Hz, 3H), 0.95-2.14 (m, 18H), 2.03 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.53-3.14 (m, 16H), 4.45 (m, 1H), 5.05 (m, 1H)

実施例 118

N-[1-(4-ビフェニルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化163】



元素分析 (C₂₉H₄₂N₄O · 3.5HCl · H₂O として)

計算値 ; C, 57.26 ; H, 7.87 ; N, 9.21 ; Cl, 20.40

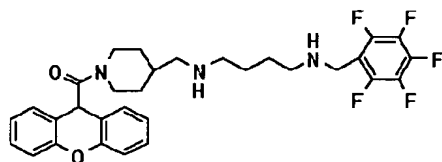
実験値 57.35 7.81 9.05 20.42

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 463 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.89-1.28 (m, 2H), 1.85-2.20 (m, 10H), 2.33 (m, 1H), 2.71 (t, J=13.18Hz, 1H), 2.90 (m, 2H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.30 (br s, 2H), 3.35-3.60 (m, 3H), 3.82 (AB q, J=14.65Hz, 1H), 3.86 (AB q, J=14.65Hz, 1H), 3.95-4.15 (m, 2H), 4.60 (br d, J=13.18Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 3H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.60 (d, J=8.30Hz, 4H)

実施例 119

N-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジル)-N'-[1-(キサンテン-9-イルカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化164】



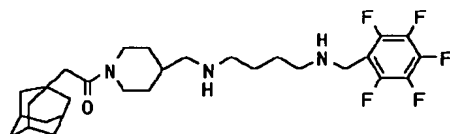
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 574 (M+H)⁺

融点 260-262℃

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.92 (m, 1H), 1.10 (m, 1H), 1.65-1.90 (m, 6H), 2.01 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.88 (d, J=6.83Hz, 2H), 3.04 (m, 3H), 3.17 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.54 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 7.07-7.12 (m, 4H), 7.20 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 2H)

実施例 120

N-(アダマンタン-1-イルアセチル)-N'-[(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化165】



融点 264-266℃

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.12-1.31 (m, 2H), 1.65-2.00 (m, 21H), 2.05 (m, 1H), 2.14 (AB q, J=13.19Hz, 1H), 2.27 (AB q, J=13.19Hz, 1H), 2.64 (td, J=12.70 and 2.44Hz, 1H), 2.95 (d, J=6.84Hz, 2H), 3.05-3.20 (m, 5H), 4.13 (d, J=14.16Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.63 (d, J=13.67Hz, 1H)

元素分析 (C₂₉H₄₀N₃O₅ · 2 HCl として)

計算値: C, 56.01 ; H, 6.84 ; N, 6.76 ; Cl, 12.54

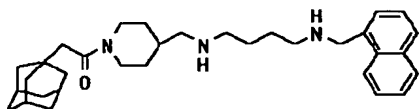
実験値: 55.79 7.02 6.47 12.68

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 542 (M+H)⁺

実施例 121

N-[1-(アダマンタン-1-イルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(1-ナフチルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化166】



¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ : 1.11-1.29(m, 2H), 1.60-2.00

(m, 21H), 2.04(m, 1H), 2.14(AB q, J=13.18Hz, 1H), 2.27(AB q, J=13.68Hz, 1H), 2.63(m, 1H), 2.94(d, J=6.83Hz, 2H), 3.05-3.30(m, 5H), 4.12(d, J=14.16Hz, 1H), 4.63(d, J=13.67Hz, 1H), 4.74(s, 2H), 7.55-7.77(m, 4H), 8.00(t, J=8.79Hz, 2H), 8.20(d, J=8.31Hz, 1H)

元素分析 (C₃₃H₄₇N₃O · 2 HCl · 0.5 H₂O として)

計算値: C, 67.91 ; H, 8.63 ; N, 7.20 ; Cl, 12.15

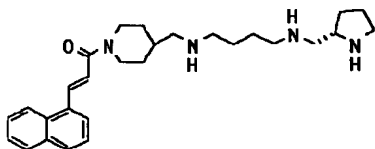
実験値: 67.80 8.65 7.09 12.34

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 502 (M+H)⁺

実施例 122

N-[トランス-3-(1-ナフチル)アクリロイル]-N'-(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化167】



¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 0.37(1H, m), 0.86(1H, m), 1.20(1H,

m), 1.35(1H, m), 1.61-2.19(9H, m), 2.56-3.30(10H, m), 3.73(1H, m), 3.92(2H, m), 4.31(1H, m), 4.51(1H, m), 6.38(d, J=15.1Hz, 1H), 7.32-7.51(3H, m), 7.90-8.10(4H, m), 8.30(d, J=15.1Hz, 1H), 9.01(2H, m), 9.66(4H, m)

元素分析 (C₂₈H₄₀N₄O · 3.1 HCl · H₂O として)

計算値: C, 58.01; H, 7.84; N, 9.66; Cl, 18.96

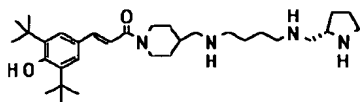
実験値 57.96 8.47 9.54 19.33

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 449 (M+H)⁺

実施例 123

N-[1-[トランス-3-[3,5-ビス(t-ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]アクリロイル]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化168】



融点 221-225℃

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.11(2H, m), 1.40(18H, s), 1.63-2.21(11H, m), 2.58-3.15(10H, m), 3.22(2H, m), 3.93(1H, m), 4.29(1H, m), 4.45(1H, m), 6.98(d, J=15.6Hz, 1H), 7.32(1H, s), 7.36(2H, s), 7.42(d, J=15.6Hz, 1H), 9.05(2H, m), 9.52-9.85(4H, m)

元素分析 (C₃₂H₅₄N₄O₂ · 3 HCl · 2 H₂O として)

計算値: C, 57.18; H, 9.15; N, 8.33; Cl, 15.82

実験値 56.85 9.59 7.89 16.21

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 527 (M+H)⁺

実施例 124

N-[1-(5-フルオロインドール-3-イルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-プロピル-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化169】

融点. 251—253℃

元素分析 ($C_{23}H_{35}FN_4O \cdot 2HCl \cdot 0.2H_2O$ として)

計算値 ;C, 57.66 ;H, 7.87 ;N, 11.69 ;Cl, 14.80 ;F, 3.97

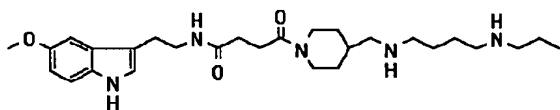
| | | | | | |
|-----|-------|------|-------|-------|------|
| 実験値 | 57.67 | 7.89 | 11.60 | 15.00 | 3.88 |
|-----|-------|------|-------|-------|------|

質量分析值 (FAB-MS) m/z : 403 (M+H)⁺

实施例 125

N-〔1-〔3-〔2-(5-メトキシインドール-3-
-イル)エチルカルバモイル〕プロピオニル〕ピペリジ
ン-4-イルメチル〕-N'-プロピル-1,4-ブタ
ンジアミン 塩酸塩

【化 1 7 0】



元素分析 ($C_{28}H_{45}N_5O_3 \cdot 2HCl \cdot 1.7H_2O$ として)

計算値 ; C, 55.75 ; H, 8.42 ; N, 11.61

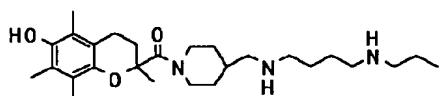
| | | | |
|-----|-------|------|-------|
| 実験値 | 55.83 | 8.59 | 11.33 |
|-----|-------|------|-------|

質量分析值 (FAB-MS) m/z : 500 ($M+H$)⁺

实施例 126

N-[1-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラ
メチルクロマン-2-イルカルボニル)ピペリジン-4
-イルメチル]-N'-プロピル-1, 4-ブタンジア
ミン 塩酸塩

【化 1 7 1】



元素分析 ($C_{27}H_{45}N_3O_3 \cdot 2HCl \cdot 0.3H_2O$ として)

計算値 ;C, 60.28 ;H, 8.92 ;N, 7.81 ;Cl , 13.18

| | | | | |
|-----|-------|------|------|-------|
| 実験値 | 60.42 | 8.89 | 7.68 | 13.47 |
|-----|-------|------|------|-------|

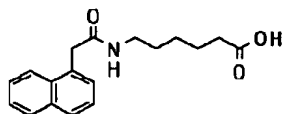
質量分析值 (FAB-MS) m/z : 460 (M+H)⁺

实施例 127

N-[1-[6-(1-ナフチルアセチルアミノ)ヘキサノイル]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン塩酸塩の合成

i) 6-(1-ナフチルアセチルアミノ)ヘキサン酸

【化 1 7 2】



N-(1-ナフチルアセトキシ)コハク酸イミド (2 g, 7.06 mmol) と 6-アミノヘキサン酸 (0.

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.10 (t, J=7.3Hz, 3H), 0.85-1.68 (m, 2H), 1.67-1.98 (m, 9H), 2.63 (m, 1H), 2.80 (d, J=7.3Hz, 2H), 2.93-3.09 (m, 7H), 3.79 (d, J=15.1Hz, 1H), 3.89 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H)

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.01 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.13-1.27 (m, 2H), 1.70-2.09 (m, 9H), 2.45-2.66 (m, 5H), 2.88-3.11 (m, 11H), 3.46 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 6.73 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.20 (m, 1H)

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.02 (t, J=7.3Hz, 3H), 0.95-2.14 (m, 16H), 2.04 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.53-3.03 (m, 12H), 4.45 (m, 1H), 5.05 (m, 1H)

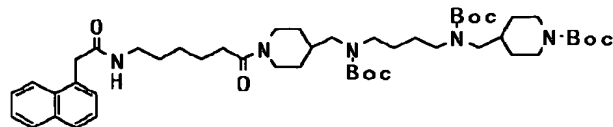
9.3 g, 7.06 ml) を DMF に溶解し室温下、24 時間攪拌した。反応液を水中にかけ、析出する固体を濾取し、表題化合物を 1.5 g (71%) 得た。

融点, 96—98℃

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ : 1.09 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 5.29 (br, 1H, NH), 7.41-7.54 (m, 4H), 7.83-7.94 (m, 3H)

i i) N, N' -ビス (t-ブトキシカルボニル) -N
- [1 - (t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-
イルメチル] -N' - [6 - (1-ナフチルアセチルア
ミノ) ヘキサノイル] -1, 4-ブタンジアミン

【化 1 7 3】



i) で得た化合物 (0.26 g, 0.88 mmol) と参考例 6 の i v) の化合物、すなわち N, N-ビス (t-ブトキシカルボニル) -N-[1-(t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イルメチル] -N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1, 4-ブタンジアミン (0.50 g, 0.86 mmol) と EDC (0.20 g, 1.04 mmol) を CH_2Cl_2 (20 ml) に溶解し室温下、一夜攪拌した。水、1N-塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=9/1$) で精製し、表題化合物を 0.35 g (47%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.10-1.76 (m, 20H), 1.44 (s, 27H), 2.17 (m, 2H), 2.49-3.14 (m, 14H), 3.76 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 7.41-7.52 (m, 4H), 7.81-7.97 (m, 3H)

i i i) N-[1-[6-(1-ナフチルアセチルアミ

元素分析 ($\text{C}_{34}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 3\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 ; C, 58.32; H, 8.49 ; N, 10.00 ; Cl, 15.19

実験値 58.47 8.34 9.90 15.16

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 564 (M+H)⁺

実施例 128

N-[1-[6-(5-フルオロインドール-3-イルアセチルアミノ) ヘキサノイル] ピペリジン-4-イルメチル] -N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

元素分析 ($\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{N}_6\text{O}_2\text{F} \cdot 3\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 ; C, 53.66 ; H, 8.16 ; N, 11.73 ; Cl, 14.85 ; F, 2.65

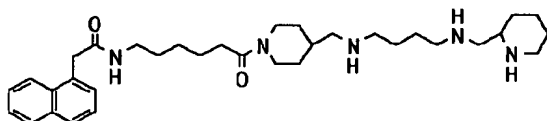
実験値 53.47 7.93 11.69 15.31 2.69

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 571 (M+H)⁺

実施例 129

N-[1-[6-(1-ナフチルアセチルアミノ) ヘキサノイル] ピペリジン-4-イルメチル] -N'-(ピペリジン-2-イルメチル)-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化 175】



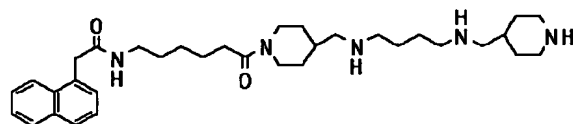
元素分析 ($\text{C}_{34}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 ; C, 59.08; H, 8.46 ; N, 10.13 ; Cl, 15.39

実験値 58.97 8.67 9.96 15.50

ノ) ヘキサノイル] ピペリジン-4-イルメチル] -N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化 174】



i i) で得た化合物 (0.35 g, 0.41 mmol) を EtOH (5 ml) に溶解し室温下、濃塩酸 (3 ml) を加え 6 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。析出した固体を濾取し、表題化合物を 0.22 g (79%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.10-2.31 (m, 20H), 2.60 (m, 2H), 2.89-3.21 (m, 14H), 3.43 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 7.43-7.55 (m, 4H), 7.82 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.04 (m, 1H)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.11-2.30 (m, 20H), 2.85-3.45 (m, 16H), 3.61 (s, 2H), 3.80 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.44 (m, 1H)

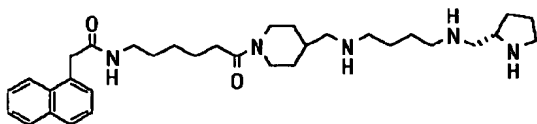
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.15-2.32 (m, 20H), 2.60 (m, 1H), 2.87-3.63 (m, 17H), 3.89 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 7.44-7.55 (m, 4H), 7.82 (m, 1H), 7.89 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.3Hz, 1H)

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 564 (M+H)⁺

実施例 130

N-[1-[6-(1-ナフチルアセチルアミノ)ヘキサノイル]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化176】



¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.15-1.53 (m, 8H), 1.76-2.31 (m, 10H), 2.59 (m, 1H), 2.87-3.61 (m, 20H), 3.88 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 4.52 (m, 1H), 7.43-7.53 (m, 4H), 7.80 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.04 (m, 1H)

元素分析 (C₃₃H₅₁N₅O₂ · 3HCl · H₂O として)

計算値 ; C, 58.53; H, 8.34 ; N, 10.34 ; Cl, 15.71

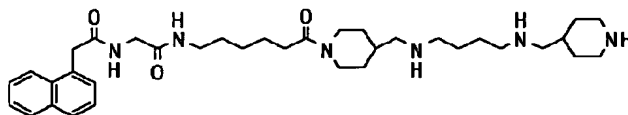
実験値 58.68 8.78 10.07 15.70

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 550 (M+H)⁺

実施例 131

N-[1-[6-[(1-ナフチルアセチルアミノ)アセチルアミノ]ヘキサノイル]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化177】



融点. 230-232℃

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.48-1.29 (m, 4H), 1.42-1.56 (m, 6H), 1.82 (m, 6H), 2.05-2.15 (m, 4H), 2.32 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.91 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.98-3.16 (m, 11H), 3.45 (m,

2H), 3.80 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.53 (m, 1H) 7.42-7.55 (m, 4H), 7.81 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.3Hz, 1H)

元素分析 (C₃₆H₅₆N₆O₃ · 3HCl · 1.5H₂O として)

計算値 ; C, 57.10 ; H, 8.25 ; N, 11.10 ; Cl, 14.04

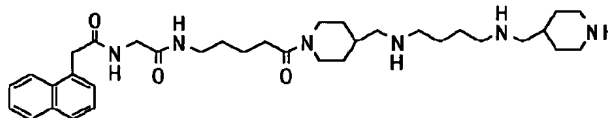
実験値 57.19 8.23 10.90 14.31

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 621 (M+H)⁺

実施例 132

N-[1-[5-[(1-ナフチルアセチルアミノ)アセチルアミノ]バレリル]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化178】



¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.13 (m, 2H), 1.44-1.55 (m, 6H), 1.78-2.39 (m, 12H), 2.59 (m, 1H), 2.82 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.94-3.20 (m, 11H), 3.43 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.0

8 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 7.42-7.54 (m, 4H), 7.81 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.03 (d, J=8.3Hz, 1H)

元素分析 (C₃₀H₄₅N₅O₂ · 3HCl · 1.5H₂O として)

計算値 ; C, 56.56 ; H, 8.14 ; N, 11.31 ; Cl, 14.31

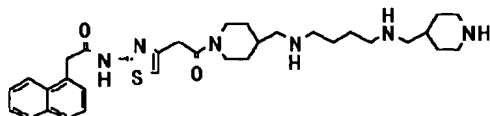
実験値 56.79 8.15 11.14 13.83

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 607 (M+H)⁺

実施例 133

N-[1-[2-(1-ナフチルアセチルアミノ)チアゾール-4-イルアセチル]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化179】



質量分析値 (FAB-MS) m/z : 591 (M+H)⁺

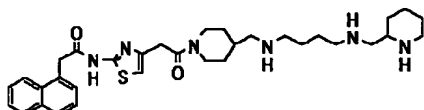
実施例 134

N-[1-[2-(1-ナフチルアセチルアミノ)チアゾール-4-イルアセチル]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-2-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化180】

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.0-3.5 (m, 30H), 3.9 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.4-7.6 (m, 4H), 7.87 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.3 Hz, 1H)

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.5-4.0 (m, 32H), 4.34 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.4-7.6 (m, 4H), 7.85 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J=7.8 Hz, 1H)



元素分析 (C₃₃H₄₆N₆O₂S · 3.8 HCl · 2 H₂O として)

計算値: C, 51.78; H, 7.08; N, 10.98; Cl, 17.60

実験値 52.12 6.91 10.68 17.82

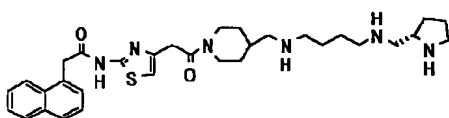
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 591 (M+H)⁺

実施例 135

N-[1-[2-(1-ナフチルアセチルアミノ)チアゾール-4-イルアセチル]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(2S)-ピロリジン-2-イルメチル-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化181】

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.5-4.0 (m, 30H), 4.40 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.4-7.6 (m, 4H), 7.86 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.3 Hz, 1H)



元素分析 (C₃₂H₄₄N₆O₂S · 4 HCl · H₂O として)

計算値: C, 51.89; H, 6.80; N, 11.35; Cl, 19.15.

実験値 51.69 6.96 10.92 19.12.

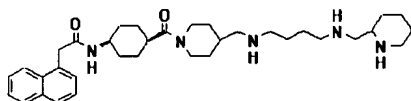
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 577 (M+H)⁺

実施例 136

N-[1-[シス-4-(1-ナフチルアセチルアミノ)シクロヘキサンカルボニル]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-2-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化182】

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.5-2.1 (m, 23H), 2.6-4.1 (m, 16H), 4.04 (s, 2H), 4.6 (m, 1H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.79 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.3 Hz, 1H)

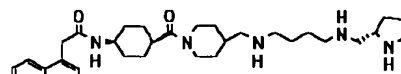


質量分析値 (FAB-MS) m/z : 576 (M+H)⁺

実施例 137

N-[1-[シス-4-(1-ナフチルアセチルアミノ)シクロヘキサンカルボニル]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(2S)-ピロリジン-2-イルメチル-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化183】



¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.5-2.1 (m, 21H), 2.6-4.1 (m, 16H), 4.04 (s, 2H), 4.6 (m, 1H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.8 (m, 1H), 7.87 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.3 Hz, 1H)

元素分析 ($C_{34}H_{51}N_5O_2 \cdot 3HCl \cdot 2.5H_2O$ として)

計算値: C, 57.02; H, 8.30; N, 9.78; Cl, 14.85

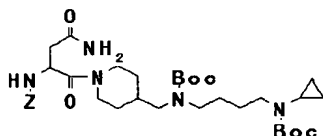
実験値 57.01 8.06 9.53 14.75

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 562 (M+H)⁺

実施例 138

N-シクロプロピル-N'-[1-[N-(1-ナフチルアセチル)-L-アスパラギニル]ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩の合成
i) N-[1-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-L-アスパラギニル]ピペリジン-4-イルメチル]-N,N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)-N'-シクロプロピル-1,4-ブタンジアミン

【化184】

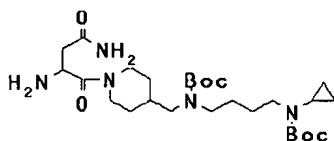


L-(ベンジルオキシカルボニル)アスパラギン (0.242 g, 0.91 mmol) の CH_2Cl_2 (10 ml) 溶液に参考例 5 の化合物すなわち、N,N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)-N-シクロプロピル-N'-[ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン (0.322 g, 0.758 mmol)、HOBt (0.102 g, 0.758 mmol) を加え、室温下 10 分間攪拌後、氷冷攪拌下 EDC (0.174 g, 0.91 mmol) を加え室温下一夜攪拌した。減圧濃縮後、残渣に AcOEt を加えて抽出し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、2M クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム乾燥後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/ CH_2Cl_2 = 1/20) で精製し、表題化合物を 0.258 g (51%) 得た。

¹H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 0.51-0.61 (m, 2H), 0.67-0.78 (m, 2H), 1.00-1.98 (m, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 2.40-2.72 (m, 4H), 2.95-3.36 (m, 7H), 4.01-4.15 (m, 1H), 4.42-4.58 (m, 1H), 5.00-5.15 (m, 3H), 6.40-6.54 (m, 1H), 7.27-7.37 (m, 5H, Ph)

ii) N-[1-(L-アスパラギニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N,N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)-N'-シクロプロピル-1,4-ブタンジアミン

【化185】



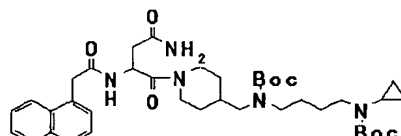
i) で得た化合物 (0.258 g, 0.383 mmol)

1) の EtOH (10 ml) 溶液に 10% Pd-C

(0.2 g) を加え水素気流下一夜攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し、表題化合物を 0.203 g 得た。精製することなく次の反応に用いた。

iii) N,N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)-N-シクロプロピル-N'-[1-[N-(1-ナフチルアセチル)-L-アスパラギニル]ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン

【化186】

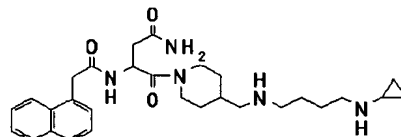


1-ナフチル酢酸 (0.085 g, 0.46 mmol) の CH_2Cl_2 (10 ml) 溶液に HOBt (0.052 g, 0.38 mmol)、ii) で得た化合物 0.203 g を加え、室温下 10 分間攪拌後、氷冷攪拌下 EDC (0.088 g, 0.46 mmol) を加え室温下一夜攪拌した。減圧濃縮後、残渣を AcOEt で抽出し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、2 規定クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/ CH_2Cl_2 = 1/20) で精製し、表題化合物を 0.168 g (62%) 得た。

¹H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 0.50-0.66 (m, 2H), 0.66-0.78 (m, 2H), 0.82-1.95 (m, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 2.27-2.60 (m, 2H), 2.80-3.30 (m, 9H), 3.84-4.11 (m, 3H), 4.33-4.48 (m, 1H), 5.12-5.25 (m, 1H), 6.16-6.35 (m, 1H), 7.30-7.58 (m, 4H), 7.78-8.05 (m, 3H)

iv) N-シクロプロピル-N'-[1-[N-(1-ナフチルアセチル)-L-アスパラギニル]ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン塩酸塩

【化187】



iii) で得た化合物 (0.168 g, 0.238 mmol) の EtOH (5 ml) 溶液に濃塩酸 (2 ml) を加え一晩攪拌した。減圧濃縮後、粉末をエーテルで洗浄し、粉末を濾取し、表題化合物を 0.099 g (69%) 得た。

¹H-NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 0.99-1.12 (m, 4H), 1.25-2.18

(m, 9H), 2.60-3.50 (m, 11H), 4.10-4.38 (m, 3H), 4.56-4.69 (m, 3H), 5.33-5.47 (m, 1H), 7.43-7.73 (m, 4H), 7.90-8.25 (m, 1H)

元素分析 ($C_{29}H_{41}N_5O_3 \cdot 2 \cdot 1HCl \cdot 1 \cdot 1H_2O$ として)

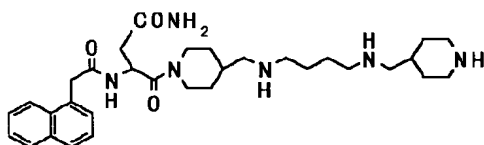
計算値; C, 57.66; H, 7.56; N, 11.59; Cl, 12.33

実験値 57.78 7.79 11.30 12.49

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 508 (M+H)⁺

実施例 139

N-[1-[N-(1-ナフチルアセチル)-L-アスパラギン]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化188】



元素分析 ($C_{32}H_{48}N_6O_3 \cdot 3HCl \cdot 1 \cdot 7H_2O$ として)

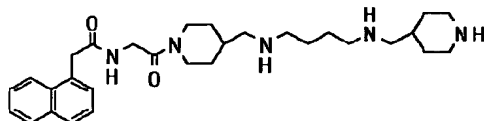
計算値; C, 54.54; H, 7.78; N, 11.92; Cl, 15.09

実験値 54.98 8.14 11.29 14.96

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 565 (M+H)⁺

実施例 140

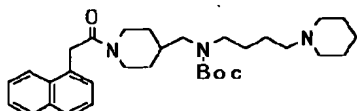
N-[1-[(1-ナフチルアセチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化189】



質量分析値 (FAB-MS) m/z : 508 (M+H)⁺

実施例 141

1-(1-ナフチルアセチル)-4-[4-(ピペリジノ)ブチルアミノメチル]ピペリジン 塩酸塩 の合成
i) 4-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(4-(ピペリジノ)ブチル)アミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン
【化190】



実施例 2 の i i) の化合物 (0.80 g, 1.76 mmol) をピリジン (10 ml) に溶解し、氷冷下、メタンсульフォニルクロリド (0.20 ml, 2.64 mmol) を加え、1時間攪拌した。さらに室温で1時間攪拌後、反応液を水にあげAcOEtで抽出し、2規定クエン酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮し、メタンсульフォネート体を

実施例 138 と同様にして合成した。

$[\alpha]_D^{25} = -28.43^\circ$ (C=1.0, MeOH)

1H -NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 0.80-2.30 (m, 14H), 2.50-3.05 (m, 14H), 3.38 (br d, J=12.7Hz, 2H), 3.99 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 7.41-7.53 (m, 4H), 7.79-8.05 (m, 3H)

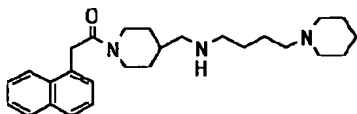
1H -NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.09-1.21 (m, 2H), 1.50-1.56 (m, 2H), 1.74-2.14 (m, 10H), 2.70-3.16 (m, 12H), 3.42 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.62 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 4H), 7.81 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.05 (d, J=7.8Hz, 1H)

1.00 gを得た。これをアセトニトリル (20 ml) に溶解し、ピペリジン (0.52 ml, 5.28 mmol) と50%フッ化カリウム-セライト (アルドリッチ社製) (2.0 g) を加え、50℃で一夜攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($CHCl_3/MeOH=96/4$) で精製し、表題化合物を0.70 g (94%) 得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 1.42 (br s, 9H), 0.85-1.85 (m, 15H), 2.29-2.37 (m, 6H), 2.64 (m, 1H), 2.91-3.12 (m, 5H), 3.84 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 7.31-7.56 (m, 4H), 7.76 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.98 (m, 1H)

i i) 1-(1-ナフチルアセチル)-4-[4-(ピペリジノ)ブチルアミノメチル]ピペリジン 塩酸塩

【化191】



i) で得た化合物 (0.60 g, 1.15 mmol) を EtOH (10 ml) に溶解し、濃塩酸 (5 ml) を加え、室温で、7 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、析

元素分析 ($C_{27}H_{39}N_3O \cdot 2.3HCl \cdot 0.9H_2O$ として)

計算値 ; C, 62.16 ; H, 8.33 ; N, 8.05 ; Cl, 15.63

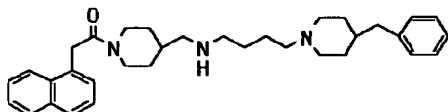
| | | | | |
|-----|-------|------|------|-------|
| 実験値 | 62.49 | 8.91 | 8.07 | 15.66 |
|-----|-------|------|------|-------|

質量分析值 (FAB-MS) m/z : 422 (M+H)⁺

同様に以下の化合物を合成した。実施例 142

4-[4-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)ブチル
アミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペ
リジン 塩酸塩

【化192】



元素分析 ($C_{34}H_{45}N_3O \cdot 2HCl \cdot 2.3H_2O$ として)

計算值; C, 65.22; H, 8.31 ; N, 6.71 ; Cl, 11.32

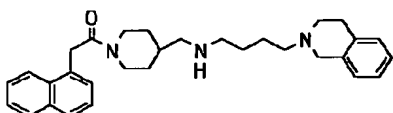
| | | | | |
|-----|-------|------|------|-------|
| 実験値 | 64.93 | 8.50 | 5.93 | 11.73 |
|-----|-------|------|------|-------|

質量分析值 (FAB-MS) m/z : 512 ($M+H$)⁺

实施例 143

1- (1-ナフチルアセチル) -4- [4- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) ブチルアミノメチル] ピペリジン 塩酸塩

【化 1 9 3】



元素分析 ($\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$ として)

計算值 : C, 65.78; H, 7.76 ; N, 7.42 ; Cl, 12.53

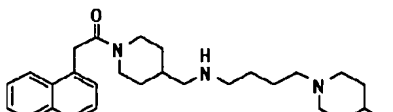
| | | | | |
|-----|-------|------|------|-------|
| 実験値 | 66.15 | 8.40 | 7.21 | 12.44 |
|-----|-------|------|------|-------|

質量分析值 (FAB-MS) m/z : 470 (M+H)⁺

实施例 144

4-〔4-(4-メチルピペリジン-1-イル)ブチル
アミノメチル〕-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリ
ジン 塩酸塩

【化 1 9 4】



元素分析 ($C_{28}H_{41}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0.6H_2O$ として)

計算值: C, 64.75; H, 8.58; N, 8.09; Cl, 13.65

| | | | | |
|-----|-------|------|------|-------|
| 実験値 | 64.61 | 8.58 | 8.21 | 13.92 |
|-----|-------|------|------|-------|

質量分析值 (FAB-MS) m/z : 436 (M+H)⁺

出し、表題化合物を0.30g (62%) 得た。

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.29 (m, 2H), 1.53 (m, 1H), 1.79–1.95 (m, 12H), 2.74 (m, 1H), 2.89–3.17 (m, 9H), 3.52 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.32–7.54 (m, 4H), 7.79 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.88 (J=7.8Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.8Hz, 1H)

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.09-1.20 (m, 2H), 1.53-2.01 (m, 12H), 2.60-3.17 (m, 12H), 3.48 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.16-7.54 (m, 10H), 7.78 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.87 (t=7.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J=7.8 Hz, 1H)

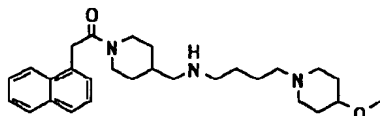
¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.12-1.20 (m, 2H), 1.74-1.95 (m, 7H), 2.73 (m, 1H), 2.89 (d, J=7.3Hz, 2H), 2.99-3.62 (m, 9H), 4.04 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.44 (br, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.19-7.54 (m, 8H), 7.79 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.87 (J=7.3Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.3Hz, 1H)

$$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 500\text{MHz}) \delta : 1.03(\text{s}, 3\text{H}), 1.0-2.4(\text{m}, 17\text{H}), 2.7-4.8(\text{m}, 16\text{H}), 7.3-7.6(\text{m}, 4\text{H}, \text{Ar}), 7.82(\text{br}, 1\text{H}, \text{Ar}), 7.89(\text{br}, 1\text{H}, \text{Ar}), 8.02(\text{br}, 1\text{H}, \text{Ar})$$

実施例 145

4- [4- (4-メトキシピペリジン-1-イル) ブチルアミノメチル] -1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン 塩酸塩

【化195】



元素分析 ($C_{28}H_{41}N_3O_2 \cdot 2 \cdot 0.5 HCl \cdot 2 \cdot 0.5 H_2O$ として)

計算値: C, 59.70; H, 8.44; N, 7.46; Cl, 12.90

実験値 60.18 8.44 6.93 13.35

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 452 (M+H)⁺

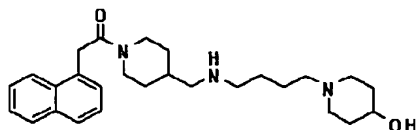
融点 63-66℃

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.65-2.15 (m, 13H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.7-2.8 (m, 1H), 2.90 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.23 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.5-4.65 (m, 1H), 7.33 (d, J=7.3Hz, 1H, Ar), 7.43 (t, J=7.6Hz, 1H, Ar), 7.45-7.55 (m, 2H, Ar), 7.79 (d, J=8.3Hz, 1H, Ar), 7.88 (d, J=7.8Hz, 1H, Ar), 7.99 (d, J=7.8Hz, 1H, Ar)

実施例 146

4- [4- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ブチルアミノメチル] -1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン 塩酸塩

【化196】



元素分析 ($C_{27}H_{39}N_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 2 H_2O$ として)

計算値: C, 59.33 ; H, 8.30 ; N, 7.69 ; Cl, 12.97

実験値 59.56 8.13 7.29 12.63

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 438 (M+H)⁺

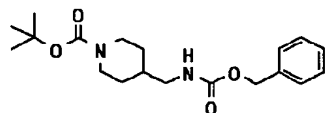
¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.05-1.3 (m, 4H), 1.7-1.95 (m, 9H), 1.95-2.15 (m, 3H), 2.73 (m, 1H), 2.91 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.0-3.2 (m, 5H), 3.2-4.0 (m, 3H), 4.06 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.63 (d, J=13.2Hz, 1H), 7.33 (d, J=6.4Hz, 1H, Ar), 7.43 (t, J=7.8Hz, 1H, Ar), 7.47-7.55 (m, 2H, Ar), 7.80 (d, J=8.3Hz, 1H, Ar), 7.88 (d, J=7.3Hz, 1H, Ar), 7.99 (d, J=7.8Hz, 1H, Ar)

実施例 147

4- [4- [4- (アミノメチル) ピペリジン-1-イル] ブチルアミノメチル] -1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン 塩酸塩の合成

i) 4- (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) -1- (t-ブトキシカルボニル) ピペリジン

【化197】

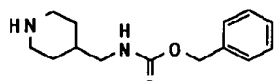


ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー、39

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 349 (M+H)⁺

ii) 4- (ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン 塩酸塩

【化198】



i) で得た化合物 (37.27g, 0.11mol) を EtOH (200ml) に溶解し、1規定塩酸-エタノール溶液を加えて Boc 基を脱離させ、表題化合物を 0.52g (定量的) 得た。

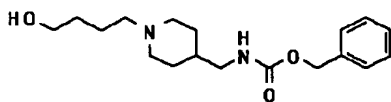
巻、487~493頁 (1996年) に従って合成した 4- (アミノメチル) -1- (t-ブトキシカルボニル) ピペリジン (23.11g, 109mmol) を、CH₂Cl₂ (200ml) に溶解し、飽和重曹水 (360ml) とクロロギ酸ベンジル (22.90g, 134mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (160ml) を同時に滴下した。室温下4.5時間攪拌した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥後、濃縮濃縮し、表題化合物を 37.58g (定量的) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.10 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.66 (m, 4H), 2.67 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.35 (m, 5H, Ar)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.30 (m, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.74 (d, J=15.1Hz, 2H), 1.88 (d, J=11.2Hz, 1H), 2.78 (m, 3H), 2.91 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.24 (m, 3H), 5.01 (s, 2H, CH₂Ph), 7.35 (m, 5H, Ar)

iii) 4- (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) -1- (4-ヒドロキシブチル) ピペリジン

【化199】

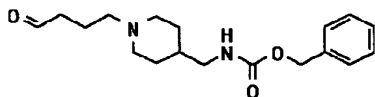


ii) で得た化合物 (4.79 g, 16.8 mmol) を DMF (100 ml) に懸濁し、4-プロモブチルアセテート (7.96 g, 40.8 mmol)、炭酸カリウム (9.38 g, 68.0 mmol) を加え、55℃で4時間攪拌した後、不溶物を濾去し、濾液に水を加え、AcOEt で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥後、減圧濃縮し、1-(4-アセトキシブチル)-4-(ベンジロキシカルボニル) ピ

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 320 (M+H)⁺

iv) 4-(ベンジロキシカルボニルアミノメチル)-1-(4-オキソブチル) ピペリジン

【化200】

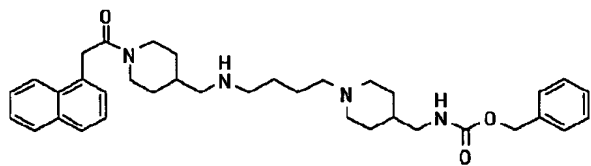


塩化オキサリル (0.87 ml, 10.0 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (22 ml) をアルゴン気流下、-60℃に冷却した。DMSO (1.43 ml, 20.2 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (7 ml) を15分間かけて滴

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 319 (M+H)⁺

v) 4-[4-[4-(ベンジロキシカルボニルアミノメチル) ピペリジン-1-イル] ブチルアミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン

【化201】

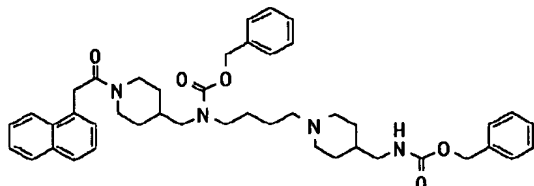


iv) で得た化合物 (1.01 g, 3.18 mmol) と 4-(アミノメチル)-1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 585 (M+H)⁺

vi) 4-[N-(ベンジロキシカルボニル)-N-[4-[4-(ベンジロキシカルボニルアミノメチル) ピペリジン-1-イル] ブチル] アミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン

【化202】



v) で得た化合物 (1.43 g, 2.45 mmol) を

ペリジンを6.08 g得た。これを MeOH (15 ml) に溶解し、炭酸カリウム (4.50 g, 32.6 mmol) を加え、室温下20時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=10/1-6/1$) で精製し、表題化合物を1.53 g (28%) 得た。

¹H-NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.36(m, 2H), 1.59(m, 1H), 1.68(m, 6H), 2.04(t, J=10.3Hz, 2H), 2.42(m, 2H), 3.04(d, J=10.3Hz, 2H), 3.08(d, J=5.9Hz, 2H), 3.55(m, 2H), 5.09(s, 2H), 7.35(m, 5H, Ar)

下した後、同温度で30分間攪拌した。iii) で得た化合物 (1.44 g, 4.5 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (10 ml) を20分間かけて滴下した後、同温度で70分間攪拌した。Et₃N (4.56 ml, 32.8 mmol) を加えた後、室温に昇温し、2時間攪拌した。水を加え、 CH_2Cl_2 で抽出し、飽和食塩水で洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥後、減圧濃縮し、表題化合物を1.03 g (72%) 得た。

¹H-NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.25(m, 2H), 1.4-2.5(m, 12H), 2.86(d, J=11.2Hz, 2H), 3.08(m, 2H), 5.09(s, 2H), 7.35(m, 5H, Ar)

ル) ピペリジン (0.90 g, 3.18 mmol) を CH_2Cl_2 (50 ml) に溶解し、室温下2.5時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣に MeOH (30 ml) を加え、氷冷下 NaBH_4 (0.23 g, 6 mmol) を少量づつ加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加えた後、減圧濃縮し CH_2Cl_2 で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、表題化合物を1.44 g (78%) 得た。

¹H-NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.8-5.2(m, 32H), 4.15(s, 2H), 5.09(s, 2H), 7.35(m, 6H, Ar), 7.42(t, J=7.6Hz, 1H, Ar), 7.51(m, 2H, Ar), 7.77(d, J=8.3Hz, 1H, Ar), 7.87(m, 1H), 7.98(m, 1H, Ar)

CH_2Cl_2 (10 ml) に溶解し、飽和重曹水 (10 ml) とクロロギ酸ベンジル (0.52 g, 3.04 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (5 ml) を同時に滴下し、室温下2時間攪拌した。クロロギ酸ベンジル (0.11 g, 0.65 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (2 ml) をさらに加え、室温下2.5時間攪拌した。有機層を、飽和食塩水で洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=10/1$) で精製し、表題化合物を0.74 g (42%) 得た。

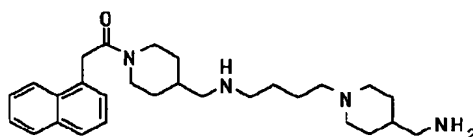
¹H-NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.8-3.85(m, 28H), 4.14(s, 2H), 4.66(br, 1H), 4.81(br, 1H), 5.09(s, 4H), 7.27-7.45(m, 6H,

Ar), 7.51(m, 2H, Ar), 7.76(d, J = 7.8Hz, 1H, Ar), 7.86(d, J

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 719 (M+H)⁺

v i i) 4-[4-[4-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル]ブチルアミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン 塩酸塩

【化203】



v i) で得た化合物 (0.29 g, 0.404 mmol)

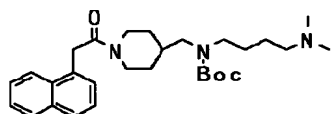
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 451 (M+H)⁺

実施例 148

4-[4-(ジメチルアミノ)ブチルアミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン 塩酸塩の合成

i) 4-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]アミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン

【化204】



実施例 1 の合成法 1 の i i i) の化合物 (0.45 g, 1.00 mmol) とホルマリン (37%) (1 ml) を MeOH (20 ml) に溶解し、氷冷下、NaBH₄ (1.0 g, 26.31 mmol) を加え、1 時間攪拌した。室温に昇温し 24 時間攪拌した。減圧濃縮し、水を加え、CH₂Cl₂ で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH = 93/7 ~ 90/10) で精

元素分析 (C₂₄H₃₅N₃O · 2HCl · 0.4H₂O として)

計算値; C, 62.44; H, 8.25; N, 9.10; Cl, 15.36

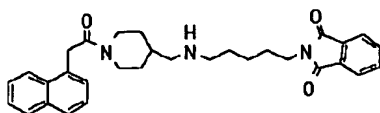
実験値 62.68 8.34 8.76 14.97

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 382 (M+H)⁺

実施例 149 N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,5-ペンタンジアミン 塩酸塩の合成

i) 1-(1-ナフチルアセチル)-4-[5-(フタルイミド)ペンチルアミノメチル]ピペリジン

【化206】



4-アミノメチル-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン (2.4 g, 8.5 mmol)、N-(5-プロ

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 498 (M+H)⁺

=7.8Hz, 1H, Ar), 7.97(d, J = 8.3Hz, 1H, Ar)

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 719 (M+H)⁺

1) を EtOH (10 ml) に溶解し、20% 水酸化パラジウム炭素 (35 mg) を加え、接触水素気還元した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣に 1 規定塩酸エタノール溶液を加えて塩酸塩とし、表題化合物を 0.071 g (31%) 得た。

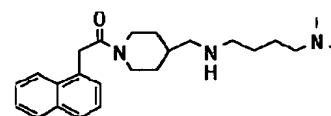
¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 0.9-3.0(m, 31H), 3.84(d, J = 13.2Hz, 1H), 4.15(s, 2H), 4.71(d, J = 13.7Hz, 1H), 7.32(d, J = 7.3Hz, 1H, Ar), 7.42(t, J = 7.6Hz, 1H, Ar), 7.47-7.56(m, 2H, Ar), 7.77(d, J = 7.8Hz, 1H, Ar), 7.87(d, J = 7.8Hz, 1H, Ar), 7.98(d, J = 8.3Hz, 1H, Ar)

製し、表題化合物を 0.27 g (56%) 得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.45(br s, 9H), 0.85-1.85(m, 9H), 2.19(s, 6H), 2.63(m, 1H), 2.91-3.15(m, 7H), 3.85(m, 1H), 4.17(s, 2H), 4.72(m, 1H), 7.31-7.57(m, 4H), 7.78(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.89(d, J = 7.8Hz, 1H), 8.00(m, 1H)

i i) 4-[4-(ジメチルアミノ)ブチルアミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン 塩酸塩

【化205】



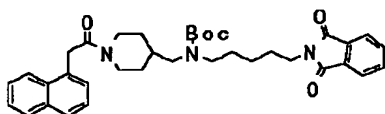
i) で得た化合物 (0.27 g, 0.561 mmol) を EtOH (5 ml) に溶解し、濃塩酸 (3 ml) を加え、室温で、一夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、表題化合物を 0.24 g (94%) 得た。

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ: 1.16-1.19(m, 2H), 1.79-2.03(m, 7H), 2.91(s, 6H), 2.74-3.48(m, 8H), 4.04(m, 1H), 4.23(m, 2H), 4.61(m, 1H), 7.32-7.53(m, 4H), 7.79-7.99(m, 3H)

モベンチル)フタルイミド (2.5 g, 8.44 mmol)、Et₃N (2.5 ml, 17.9 mmol) を、DMF (30 ml) 中に加え、室温で 6 時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH = 20/1) で精製し、表題化合物を 1.84 g (43.8%) 得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.00-1.20(m, 2H), 1.20-1.40(m, 2H), 1.60-1.90(m, 6H), 1.90-2.10(m, 1H), 2.40-2.70(m, 5H), 2.90-3.10(m, 1H), 3.64(t, J = 7Hz, 2H), 3.89(d, J = 12Hz, 1H), 4.13(s, 2H), 4.64(d, J = 13Hz, 1H), 7.29(d, J = 8Hz, 1H), 7.36-7.54(m, 3H), 7.86-7.88(m, 5H), 7.91(d, J = 8 Hz, 2H)

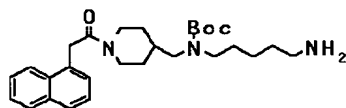
ii) 1-(1-ナフチルアセチル)-4-[N-(
t-ブトキシカルボニル)-N-[5-(フタルイミド)
ペンチル]アミノメチル]ピペリジン
【化207】



i) で得た化合物 (1.1 g、2.21 mmol)、 Et_3N (0.5 ml、3.59 mmol) を CH_2Cl_2

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 598 (M+H)⁺

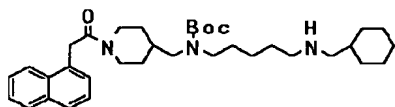
iii) 4-[N-(5-アミノペンチル)-N-(
t-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-1-(1-
ナフチルアセチル)ピペリジン
【化208】



ii) で得た化合物 (1.99 g、3.33 mmol)、ヒドラジン-水和物 (0.40 ml、8.24 mmol) を、 EtOH (50 ml) 中に加え、室温で

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 468 (M+H)⁺

iv) N-(t-ブトキシカルボニル)-N'-シクロ
ヘキシルメチル-N-[1-(1-ナフチルアセチル)
ピペリジン-4-イルメチル]-1,5-ペンタン
ジアミン
【化209】



iii) で得た化合物 (1.23 g、2.63 mmol)、シクロヘキサンカルボキシアルデヒド (0.52 ml、4.29 mmol)、硫酸マグネシウム (1.0 g) を、 CH_2Cl_2 (60 ml) 中に加え、一夜撹拌した。減圧濃縮し、残渣に MeOH (60 ml) を加え、氷冷下 NaBH_4 (0.325 g、8.59 mmol) を加えた。4時間撹拌し、水を加えた後、減圧濃縮し CH_2Cl_2 で抽出し、有機層を水洗後、 MgSO_4 で乾燥し減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=30/1$) で精製し、表題化合物を 0.526 g (35.5%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.80-1.00 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.00-2.00 (m, 21H), 2.50-2.60 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 3H), 2.90-3.20 (m, 5H), 3.80-3.95 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.65-4.80 (m, 1H), 7.32 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.42 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 664 (M+H)⁺

vi) N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(1-
ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-

(30 ml) 中に加え、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1.0 ml、
4.35 mmol) を加え、3日間撹拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=50/1$) で精製し、表題化合物を 1.26 g (95.5%) 得た。

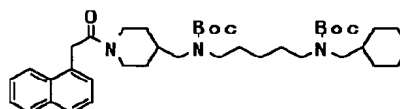
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.80-1.95 (m, 13H), 1.41 (s, 9H), 2.55-2.75 (m, 1H), 2.85-3.20 (m, 3H), 3.68 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.80-3.90 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.60-4.75 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 1H), 7.41 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.65-7.90 (m, 6H), 7.98 (br s, 1H)

5時間撹拌した。減圧濃縮し、 CHCl_3 を加え、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=7/1$) で精製し、表題化合物を 1.23 g (79.0%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.80-1.90 (m, 13H), 1.42 (s, 9H), 2.69 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.50-2.80 (m, 1H), 2.90-3.20 (m, 5H), 3.80-4.00 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.70 (br s, 1H), 7.32 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7.42 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.60 (m, 2H), 7.77 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.98 (br s, 1H)

60 (m, 2H), 7.77 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.98 (br s, 1H)

v) N, N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)-N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,5-ペンタンジアミン
【化210】

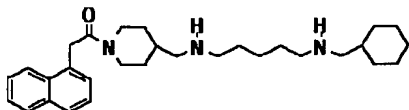


iv) で得た化合物 (0.526 g、0.933 mmol)、 Et_3N (0.2 ml、1.43 mmol) を CH_2Cl_2 (10 ml) 中に加え、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.33 ml、1.44 mmol) を加え、一夜撹拌した。減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/ $\text{AcOEt}=3/1$) で精製し、表題化合物を 0.388 g (41.6%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.80-1.00 (m, 2H), 1.10-1.30 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.57 (s, 9H), 1.30-1.80 (m, 16H), 2.55-2.70 (m, 1H), 2.90-3.20 (m, 9H), 3.80-3.95 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.70 (br s, 1H), 7.32 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.42 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.60 (m, 2H), 7.77 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.98 (br s, 1H)

1,5-ペンタンジアミン 塩酸塩

【化211】



v) で得た化合物 (0.38 g, 0.57 mmol) を MeOH (20 ml) 中に加え、濃塩酸 (5.0 ml) を滴下し、7 時間攪拌した。減圧濃縮し表題化合物を 0.248 g (78.1%) 得た。

元素分析 ($C_{30}H_{39}N_3O \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として)

計算値: C, 64.97; H, 8.90; N, 7.58

実験値 64.90 8.91 7.44

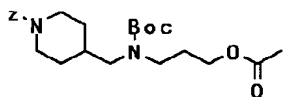
質量分析値 (FAB-MS) m/z: 464 (M+H)⁺

実施例 150

N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,3-プロパンジアミン 塩酸塩の合成

i) 4-[N-(3-アセトキシプロピル)-N-(t-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン

【化 212】

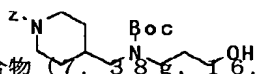


参考例 1 の i i i) の化合物 4-アミノメチル-1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン (9.40 g, 37.9 mmol) をアセトニトリル (300 ml) に溶解し、50%フッ化カリウム セライト (アルドリッチ社製) (9.30 g)、3-クロロプロピル アセテート (4.91 ml, 39.8 mmol) を加

質量分析値 (FAB-MS) m/z: 449 (M+H)⁺

i i) 1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(3-ヒドロキシプロピル)アミノメチル]ピペリジン

【化 213】



i) で得た化合物 (7.38 g, 16.5 mmol) を MeOH (230 ml) に溶解し、炭酸カリウム (2.73 g, 19.8 mmol) を加え、室温下 6 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 1/2) で精製し、表題化合物を 3.56 g (53%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.15 (d, J=10.7Hz, 2H), 1.47 (s, 9H, Boc), 1.67 (m, 5H), 2.76 (m, 2H), 3.05 (d, J=5.4Hz, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.37 (m, 5H, Ar)

i i i) 1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-[

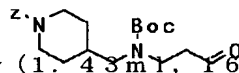
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 0.90-1.05 (m, 2H), 1.05-1.30 (m, 4H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.60-2.90 (m, 13H), 1.98 (br s, 1H), 2.63 (t, J=12Hz, 1H), 2.72 (d, J=7Hz, 2H), 2.75-2.90 (m, 6H), 3.08 (d, J=13Hz, 1H), 4.05 (d, J=13Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.39 (d, J=13Hz, 1H), 7.33 (d, J=7Hz, 1H), 7.45 (t, J=7Hz, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.82 (d, J=8Hz, 1H), 7.90-8.00 (m, 2H), 8.78 (br s, 4H)

え、55℃で2時間、75℃で2時間攪拌した後、2時間還流した。3-クロロプロピル アセテート (25.4 ml, 205.8 mmol) をさらに加え、28時間還流した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣を AcOEt で抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥後、減圧濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ に溶解し、(Boc)₂O (9.90 g, 45.4 mmol) を加え、室温下、16 時間攪拌した。(Boc)₂O (1.00 g, 4.59 mmol) をさらに加え、室温下、5 時間攪拌し、反応液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 5/2) で精製し、表題化合物を 7.45 g (44%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.15 (m, 2H), 1.26 (t, J=6.6Hz, 1H), 1.45 (s, 9H, Boc), 1.62 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.05 (s, 3H, Ac), 2.76 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 4.07 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.19 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.35 (m, 5H, Ar)

N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(3-オキソプロピル)アミノメチル]ピペリジン

【化 214】



塩化オキサリル (1.43 ml, 16.5 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (35 ml) をアルゴン気流下、-78℃に冷却した。DMSO (2.34 ml, 32.9 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (15 ml) を 25 分間で滴下した後、同温度で 30 分間攪拌した。) で得た化合物 (3.00 g, 7.37 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (15 ml) を 30 分間かけて滴下し、同温度で 1.5 時間攪拌した。Et₃N (5 ml, 35.94 mmol) を加えた後、室温に昇温し、1 時間攪拌した。水を加え、CHCl₃ で抽出し、飽和食塩水で洗浄、Na₂SO₄ で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 1/1) で精製し、表題化合物を 2.99 g (定量的) 得た。

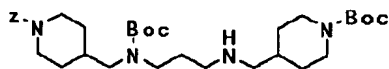
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.15 (m, 2H), 1.45 (s, 9H, Boc),

1. 61 (m, 3H), 1. 76 (m, 1H), 2. 73 (m, 4H), 3. 10 (m, 2H), 3. 50 (m, 2H), 4. 20 (m, 2H), 5. 13 (s, 2H), 7. 35 (m, 5H, Ar) 9. 80 (s, 1

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 405 (M+H)⁺

i v) N-[1-(ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン-4-イルメチル]-N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N'-[1-(*t*-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イルメチル]-1, 3-プロパンジアミン

【化215】

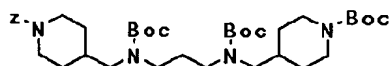


i i i) で得た化合物 (3. 33 g, 8. 24 mmol) を CH_2Cl_2 (40 ml) に溶解し、4-アミノメチル-1-(*t*-ブトキシカルボニル) ピペリジン (1. 80 g, 8. 41 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (20 ml) を加え、室温下、3. 5 時間攪拌した後、

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 603 (M+H)⁺

v) N-[1-(ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン-4-イルメチル]-N, N'-ビス(*t*-ブトキシカルボニル)-N'-[1-(*t*-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イルメチル]-1, 3-プロパンジアミン

【化216】



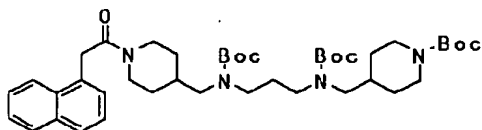
i v) で得た化合物 (1. 10 g, 1. 83 mmol) を CH_2Cl_2 (25 ml) に溶解し、(Boc)₂O (0. 420 g, 1. 93 mmol) を加え、室温下、27 時間攪拌した。さらに、(Boc)₂O (0. 040 g, 0. 183 mmol) を加え、室温下、2 時間攪拌し、反応液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=40/1$) で精製し、表題化合物を 0. 950 g (74%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1. 12 (m, 4H), 1. 44 (s, 18H, Boc),

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 569 (M+H)⁺

v i i) N, N'-ビス(*t*-ブトキシカルボニル)-N-[1-(*t*-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イルメチル]-N'-[1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル]-1, 3-プロパンジアミン

【化218】



v i) で得た化合物 (0. 34 g, 0. 60 mmol) を CH_2Cl_2 (6 ml) に溶解し、1-ナフチル酢酸

H, CHO)

反応液を減圧濃縮した。残渣を濃縮乾固し、MeOH (50 ml) に溶解し、氷水下、NaBH₄ (640 mg, 16. 8 mmol) を少量ずつ加え、室温下16時間攪拌した。反応液に水を加えた後、減圧濃縮し、 CHCl_3 で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、Na₂SO₄ で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=20/1$) で精製し、表題化合物を 1. 11 g (22%) 得た。

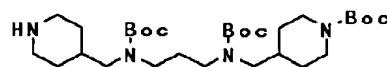
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1. 0-1. 45 (m, 7H), 1. 45 (s, 18H, Boc), 1. 55-1. 85 (m, 7H), 2. 25-2. 85 (m, 7H), 3. 06 (m, 4H), 4. 19 (m, 4H), 5. 13 (s, 2H), 7. 36 (m, 5H, Ar)

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 603 (M+H)⁺

1. 45 (s, 9H, Boc), 1. 67 (m, 9H), 2. 7 (m, 4H), 3. 1 (m, 7H), 4. 18 (m, 4H), 5. 12 (s, 2H), 7. 35 (m, 5H, Ar)

v i) N, N'-ビス(*t*-ブトキシカルボニル)-N-[1-(*t*-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イルメチル]-N'-[1-(*t*-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イルメチル]-1, 3-プロパンジアミン

【化217】

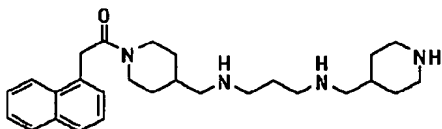


v) で得た化合物 (0. 93 g, 1. 32 mmol) を EtOH (25 ml) に溶解し、20% 水酸化パラジウム炭素 (0. 10 g) を加え、接触水素還元した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、表題化合物を 0. 75 g (定量的) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1. 13 (m, 4H), 1. 45 (br s, 27H, Boc), 1. 62 (t, J=12. 7Hz, 2H), 1. 76 (m, 6H), 2. 5-2. 7 (m, 4H), 3. 0-3. 2 (m, 12H)

(0. 13 g, 0. 68 mmol)、HOBT (0. 18 g, 1. 36 mmol)、NMM (0. 19 ml, 1. 70 mmol) を加え、氷水下EDC (0. 26 g, 1. 36 mmol) を加え、室温下17時間攪拌した。1-ナフチル酢酸 (0. 14 g, 0. 75 mmol)、HOBT (0. 18 g, 1. 36 mmol)、NMM (0. 19 ml, 1. 70 mmol) を加え、氷水下EDC (0. 26 g, 1. 36 mmol) を加え、室温下19時間攪拌した。反応液を CH_2Cl_2 で希釈した後、水、飽和食塩水で洗浄、Na₂SO₄ で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=20/1$) で精製し、表題化合物を 0. 37 g (84%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.1-1.2 (m, 4H), 1.43 (s, 9H, Boc), 1.44 (s, 9H, Boc), 1.45 (s, 9H, Boc), 1.55-1.6 (m, 2H), 1.7-1.8 (m, 4H), 2.6-2.7 (m, 3H), 2.9-3.2 (m, 11H), 3.85 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 7.32 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H, Ar), 7.42 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H, Ar), 7.52 (m, 2H, Ar), 7.77 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H, Ar), 7.86 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H, Ar), 7.98 (m, 1H, Ar) v i i i) N- [1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -N'- (ピペリジン-4-イルメチル) -1, 3-プロパンジアミン 塩酸塩
【化219】



元素分析 ($\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値; C, 57.96; H, 8.02; N, 10.01

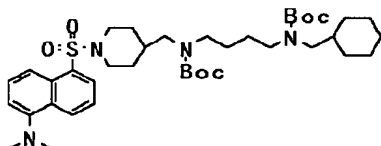
実験値 57.62 7.78 9.76

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 437 (M+H) $^+$

実施例151

N-シクロヘキシルメチル-N'- (1-ダンシルピペリジン-4-イルメチル) -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩の合成

i) N, N'-ビス (t-ブトキシカルボニル) -N-シクロヘキシルメチル-N'- (1-ダンシルピペリジン-4-イルメチル) -1, 4-ブタンジアミン
【化220】



参考例1のix)の化合物 (0.48 g, 1.00 mmol) と Et_3N (1 ml, 7.2 mmol) を CH_2Cl_2 (15 ml) に溶解し、氷冷下、ダンシルクロリド (0.27 g, 1.00 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 3/1) で精製

元素分析 ($\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として)

計算値; C, 54.24; H, 8.00; N, 8.72; Cl, 16.56; S, 4.99

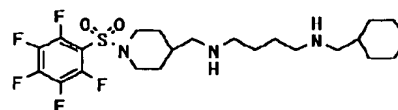
実験値 54.10 8.03 8.46 16.39 5.15

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 515 (M+H) $^+$

以下の化合物を同様に合成した。

実施例152

N-シクロヘキシルメチル-N'- [1- (ペンタフルオロフェニルスルフォニル) ピペリジン-4-イルメチル] -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化222】



融点 263-265 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 0.90-1.50 (m, 6H), 1.65-2.00 (m, 14H), 2.76 (t, $J=12.20\text{ Hz}$, 2H), 2.86 (d, $J=7.32\text{ Hz}$, 2H), 2.94 (d, $J=6.35\text{ Hz}$, 2H), 3.04 (m, 4H), 3.91 (d, $J=12.21\text{ Hz}$, 2H)

v i i) で得た化合物 (0.35 g, 0.48 mmol) に1規定 塩酸エタノール溶液 (20 ml) を加え、室温下4日間攪拌した。減圧下濃縮した後、EtOHを加え、析出物を濾取し、標題化合物を0.18 g (66%) 得た。

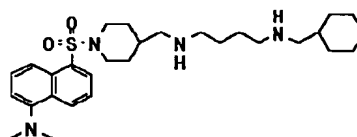
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.2-1.35 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.78 (d, $J=12.7\text{ Hz}$, 1H), 1.88 (d, $J=13.2\text{ Hz}$, 1H), 2.05-2.15 (m, 3H), 2.15-2.25 (m, 3H), 2.76 (t, $J=12.0\text{ Hz}$, 1H), 2.93 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 3.0-3.1 (m, 4H), 3.12-3.18 (m, 5H), 3.42 (d, $J=12.7\text{ Hz}$, 2H), 4.05 (d, $J=13.7\text{ Hz}$, 1H), 4.24 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 2H), 4.62 (d, $J=12.7\text{ Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H, Ar), 7.43 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H, Ar), 7.45-7.55 (m, 2H, Ar), 7.79 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H, Ar), 7.88 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H, Ar), 7.99 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H, Ar)

し、表題化合物を0.60 g (84%) 得た

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.43 (br s, 18H), 0.88-1.63 (m, 20H), 2.56 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.99-3.10 (m, 8H), 3.86 (m, 2H), 7.18 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (m, 2H), 8.20 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.55 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H) i i)

i) で得た化合物 (0.60 g, 0.84 mmol) を EtOH (5 ml) に溶解し、濃塩酸 (3 ml) を加え、室温で、4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、析出物を濾取し、表題化合物を0.47 g (95%) 得た。

【化221】



$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.03-1.30 (m, 7H), 1.68-1.90 (m, 13H), 2.67-3.01 (m, 10H), 3.44 (s, 6H), 3.88 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 8.04 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.88 (m, 1H)

元素分析 ($C_{23}H_{34}N_3O_2F_5S \cdot 2HCl$ として)

計算値: C, 47.26; H, 6.21; N, 7.19; Cl, 12.13

実験値 47.17 6.23 6.97 12.18

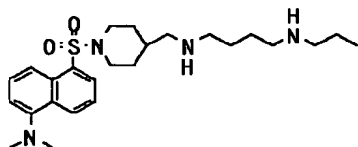
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 440 (M+H)⁺

実施例 153

N-(1-ダンシルピペリジン-4-イルメチル) -

N'-プロピル-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化223】



融点: 255-256°C

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ : 1.01(t, J=7.3Hz, 3H), 1.33(m, 2H), 1.71-1.86(m, 9H), 2.67(m, 1H), 2.89-3.02(m, 9H), 3.43(s, 6H), 3.88(m, 2H), 7.81-7.92(m, 2H), 8.01(m, 1H), 8.35(d, J=6.8Hz, 1H), 8.64(d, J=8.8Hz, 1H), 8.87(d, J=8.8Hz, 1H)

元素分析 ($C_{25}H_{40}N_4O_2S \cdot 3HCl \cdot H_2O$ として)

計算値: C, 51.06; H, 7.71; N, 9.53; Cl, 18.09; S, 5.45

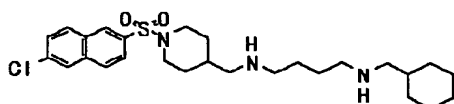
実験値 51.21 7.85 9.47 17.98 5.71

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 461 (M+H)⁺

実施例 154

N-[1-(6-クロロナフタレン-2-イルスルフォニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-シクロヘキシルメチル-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化224】



融点 297-298°C

¹H-NMR(DMSO + CF₃COOH, 400 MHz) δ : 0.91-1.01(m, 2H), 1.10-1.37(m, 5H), 1.60-1.88(m, 13H), 2.30-2.39(m, 2H), 2.71-2.94(m, 8H), 3.78(d, J=11.7Hz, 2H), 7.70(d, J=8.8Hz, 1H), 7.85(dd, J=8.3Hz, 1H), 8.15(d, J=8.8Hz, 1H), 8.19-8.28(m, 2H), 8.46(br s, 2H), 8.49(s, 1H), 8.56(br s, 2H)

元素分析 ($C_{27}H_{40}ClN_3O_2S \cdot 2HCl \cdot 0.1H_2O$ として)

計算値: C, 55.83; H, 7.32; N, 7.23; Cl, 18.31; S, 5.52

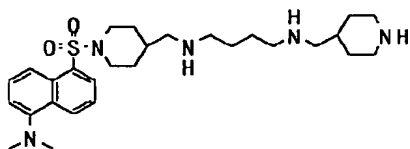
実験値 56.02 7.28 6.92 18.51 5.50

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 506 (M+H)⁺

実施例 155

N-(1-ダンシルピペリジン-4-イルメチル) - N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化225】



¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ : 1.40(m, 2H), 1.60(m, 2H), 1.83-2.09(m, 10H), 2.68(m, 1H), 2.91(m, 2H), 2.99-3.07(m, 9H), 3.42(m, 2H), 3.45(s, 6H), 3.90(m, 2H), 7.84-7.94(m, 2H), 8.07(d, J=7.3Hz, 1H), 8.37(d, J=6.8Hz, 1H), 8.66(d, J=8.3Hz, 1H), 8.90(d, J=8.8Hz, 1H)

元素分析 ($C_{28}H_{45}N_5O_2S \cdot 4HCl \cdot 3H_2O$ として)

計算値: C, 46.99; H, 7.75; N, 9.79; Cl, 19.82; S, 4.48

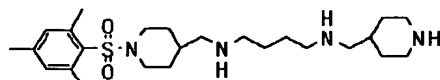
実験値 47.42 7.60 9.68 19.06 4.68

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 516 (M+H)⁺

実施例 156

N-(ピペリジン-4-イルメチル)-N'-[1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルフォニル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化226】



¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ : 1.29(m, 2H), 1.53(m, 2H), 1.83-2.10(m, 10H), 2.29(s, 3H), 2.57(s, 6H), 2.75-3.05(m, 12H), 3.42(m, 2H), 3.59(m, 2H), 7.03(s, 2H)

元素分析 (C₂₅H₄₄N₄O₂S · 3HCl · H₂O として)

計算値 ; C, 50.41 ; H, 8.36 ; N, 9.40 ; Cl, 17.85 ; S, 5.38

実験値 50.24 8.07 9.19 17.85 5.57

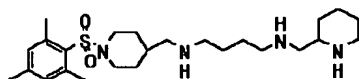
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 465 (M+H)⁺

実施例 157

N-(ピペリジン-2-イルメチル)-N'-[1-(2,4,6-トリメチルベンゼンスルフォニル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン

塩酸塩

【化227】



元素分析 (C₂₅H₄₄N₄O₂S · 3HCl · 0.5H₂O として)

計算値: C, 51.50; H, 8.30; N, 9.61; Cl, 18.24

実験値 51.25 8.48 9.50 18.52

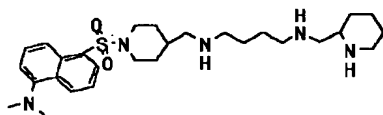
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 465 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.20-1.35 (m, 2H), 1.50-2.15 (m, 13H), 2.31 (s, 3H), 2.59 (s, 6H), 2.80 (m, 2H), 2.95 (d, J=6.83Hz, 2H), 3.05-3.50 (m, 7H), 3.55-3.60 (m, 4H), 7.05 (s, 3H)

実施例 158

N-(1-ダンシルピペリジン-4-イルメチル)-N'-(ピペリジン-2-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化228】



元素分析 (C₂₈H₄₅N₅O₂S · 3.5HCl · 2H₂O として)

計算値: C, 49.50; H, 7.79; N, 10.31

実験値 49.33 7.24 10.04

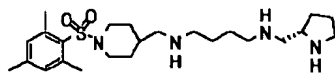
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 516 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.5-4.0 (m, 30H), 3.36 (s, 6H), 7.7-8.0 (m, 3H), 8.34 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.63 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.81 (d, J=8.8Hz, 1H)

実施例 159

N-[1-(2,4,6-トリメチルベンゼンスルフォニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化229】



元素分析 (C₂₄H₄₂N₄O₂S · 3HCl · H₂O として)

計算値: C, 49.87; H, 8.19; N, 9.69; Cl, 18.40

実験値 49.57 8.08 9.45 18.22

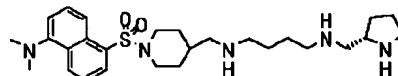
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 451 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.20-1.35 (m, 2H), 1.80-2.18 (m, 10H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.59 (s, 6H), 2.77-2.83 (m, 2H), 2.96 (d, J=6.84Hz, 2H), 3.05-3.25 (m, 4H), 3.35-3.60 (m, 5H), 4.01 (m, 1H), 7.04 (s, 3H)

実施例 160

N-(1-ダンシルピペリジン-4-イルメチル)-N'-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化230】



¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.25-1.35 (m, 2H), 1.80-1.95 (m, 8H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.28-2.40 (m, 1H), 2.65-2.73 (m, 2H), 2.92 (d, J=6.84Hz, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 3.40-3.55 (m, 3H), 3.85-3.90 (m,

3H), 4.00(m, 1H), 7.84-7.94(m, 2H), 8.08(d, J=7.81Hz, 1H), 8.37(d, J=7.32Hz, 1H), 8.66(d, J=8.79Hz, 1H), 8.90(d, J=8.30Hz, 1H)

元素分析 ($C_{27}H_{43}N_5O_2S \cdot 4HCl \cdot 2H_2O$ として)

計算値: C, 47.44; H, 7.52; N, 10.24; Cl, 20.74

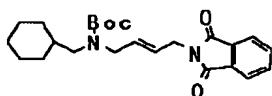
実験値 47.45 7.56 9.95 20.13

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 502 (M+H)⁺

実施例 161

N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-トランス-2-ブテン-1, 4-ジアミン 塩酸塩の合成 i) N-[トランス-4-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(シクロヘキシルメチル)アミノ]-2-ブテニル]フタルイミド

【化231】



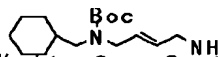
アミノメチルシクロヘキサン (10.0 g, 88.3 mmol), 50% フッ化カリウム-セライト (アルドリッチ社製) (12.0 g) をアセトニトリル (400 ml) 中に加え、既知の方法 (ジャーナル オブ アメリカン ケミカルソサエティー、83巻、2279-2281頁 (1961年)) に準じて合成したN-(トランス-4-ブromo-2-ブテニル)フタルイミド (12.5 g, 44.6 mmol) のアセトニトリル (200 ml) 溶液を滴下した。一夜攪拌し、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣に CH_2Cl_2 (300 ml)、 Et_3N (19.0 ml, 136 mmol) を加え、 $(Boc)_2O$ (24.0 ml, 104 mmol) の CH_2Cl_2 (20 ml) 溶液を滴下した。4時攪拌し、減圧濃縮し、AcOEt で抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 9/1) で精製し、表題化合物を 5.33 g (28.9%) 得た。

¹H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 0.86 (br s, 2H), 1.00-1.25 (m, 3H), 1.25-1.75 (m, 15H), 2.97 (br s, 2H), 3.65-3.90 (m, 2H), 4.28 (d, J=5Hz, 2H), 5.45-5.80 (m, 2H), 7.72 (dd, J=5 and 3Hz, 2H), 7.85 (dd, J=5 and 3Hz, 2H)

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 413 (M+H)⁺, 435 (M+Na)⁺

ii) N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(シクロヘキシルメチル)-トランス-2-ブテン-1, 4-ジアミン

【化232】



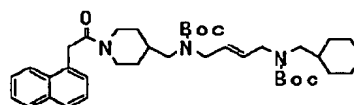
i) で得た化合物 (1.3 g, 3.75 mmol)、ヒドラジン-水和物 (0.5 ml, 10.3 mmol)

を、EtOH (50 ml) 中に加え、室温で4時間攪拌した。減圧濃縮し、 $CHCl_3$ を加え、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、表題化合物を 0.96 g (定量的) 得た。

¹H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 0.80-1.00 (m, 2H), 1.05-1.30 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.30-1.80 (m, 8H), 3.00 (m, 2H), 3.29 (dd, J=5 and 1Hz, 2H), 3.65-3.90 (m, 2H), 5.40-5.55 (m, 2H), 5.55-5.75 (m, 1H)

iii) N, N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)-N-(シクロヘキシルメチル)-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-トランス-2-ブテン-1, 4-ジアミン

【化233】

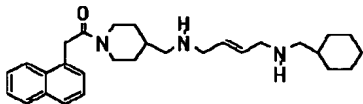


ii) で得た化合物 (0.96 g, 3.77 mmol), 1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルカルボキシアルデヒド (1.06 g, 3.77 mmol) を、 CH_2Cl_2 (30 ml) 中に加え、一夜攪拌した。減圧濃縮し、残渣に MeOH (40 ml) を加え、氷冷下 $NaBH_4$ (0.29 g, 7.67 mmol) を加え、4時間攪拌した。水を加え、減圧濃縮し、 $CHCl_3$ で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 50/1 ~ 20/1) で精製し、油状物を 0.596 g 得た。本油状物に Et_3N (0.3 ml, 2.15 mmol)、 CH_2Cl_2 (20 ml) を加え、 $(Boc)_2O$ を加え、3時間攪拌した。減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 5/2) で精製し、表題化合物を 0.50 g (24.2%) 得た。

¹H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 0.70-1.00 (m, 2H), 1.00-1.25 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.30-1.90 (m, 11H), 2.55-2.75 (m, 1H), 2.80-3.20 (m, 6H), 3.55-4.90 (m, 4H), 4.14 (s, 2H), 4.70 (br s, 1H), 5.46 (br s, 2H), 7.32 (d, J=7Hz, 1H), 7.42 (t, J=8Hz, 1H), 7.40-7.55 (m, 2H), 7.77 (d, J=8Hz, 1H), 7.86 (d, J=8Hz, 1H), 7.98 (br s, 1H)

iv) N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-トランス-2-ブテン-1, 4-ジアミン 塩酸塩

【化234】



iii) で得た化合物 (0.50 g, 0.76 mmol) を MeOH (20 ml) 中に加え、濃塩酸 (5 ml) を滴下した。室温で一晩攪拌し、減圧濃縮し、表題化合物を 0.31 g (75.7%) 得た。

元素分析 ($C_{29}H_{41}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0.25H_2O$ として)

計算値 : C, 66.37 ; H, 8.35 ; N, 8.00 ; Cl, 13.50

実験値 66.37 8.27 7.90 13.82

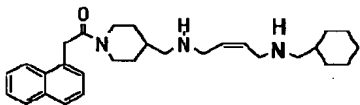
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 448 (M+H)⁺

同様に、以下の化合物を合成した。

実施例 162

N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ブチン-1, 4-ジアミン 塩酸塩

【化235】



元素分析 ($C_{29}H_{41}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0.9H_2O$ として)

計算値 : C, 64.89; H, 8.41 ; N, 7.83 ; Cl, 13.21

実験値 64.31 8.61 7.68 13.87

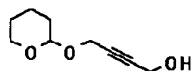
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 448 (M+H)⁺

実施例 163

N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ブチン-1, 4-ジアミン 塩酸塩の合成

i) 4-(テトラヒドロ-2-ピラニルオキシ)-2-ブチン-1-オール

【化236】



2-ブチン-1, 4-ジオール (8.61 g, 0.10 mol) のジオキサン溶液 (300 ml) に、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (8.41 g, 0.10 mol) および触媒量の濃塩酸 (3 滴) を加え室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄後、析出物を濾去し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH=50:1~20:1) で精製し、表題化合物を 8.4 g (49%) 得た。

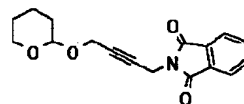
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.53-1.66 (m, 4H), 1.67-1.89 (m, 2H), 2.01 (br s, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.30 (AB q, J=16.3 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.81 (t, J=3.4 Hz, 1H)

ii) N-[4-(テトラヒドロ-2-ピラニルオキシ)-2-ブチン-1-イル] フタルイミド

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 0.80-1.00 (m, 2H), 1.00-1.25 (m, 4H), 1.50-1.85 (m, 9H), 1.90-2.05 (m, 1H), 2.55-2.85 (m, 5H), 3.08 (t, J=12 Hz, 1H), 3.59 (br s, 4H), 4.05 (d, J=13 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.38 (d, J=13 Hz, 1H), 5.90-6.00 (m, 2H), 7.33 (d, J=7 Hz, 1H), 7.45 (t, J=7 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.82 (d, J=8 Hz, 1H), 7.85-8.00 (m, 2H), 9.08 (br s, 2H), 9.20 (br s, 2H)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 0.85-1.00 (m, 2H), 1.00-1.30 (m, 5H), 1.50-1.90 (m, 8H), 1.90-2.10 (m, 1H), 2.63 (t, J=12 Hz, 1H), 2.65-2.90 (m, 4H), 3.08 (t, J=12 Hz, 1H), 3.68 (br s, 4H), 4.04 (d, J=13 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.38 (d, J=13 Hz, 1H), 5.85-6.00 (m, 2H), 7.33 (d, J=7 Hz, 1H), 7.45 (t, J=7 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.82 (d, J=8 Hz, 1H), 7.85-8.00 (m, 2H), 9.19 (br s, 2H), 9.33 (br s, 2H)

【化237】



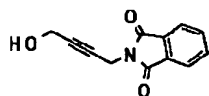
i) で得た化合物 (3.40 g, 20.0 mmol), フタルイミド (3.24 g, 22.2 mmol), および Ph₃P (5.61 g, 21.4 mmol) の THF 溶液 (80 ml) に、DEAD (3.83 g, 22.0 mmol) を氷冷下に加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。不溶物を濾去後、濾液を減圧下濃縮し、残渣にジエチルエーテル (200 ml) を加えた。有機層を 5% リン酸二水素ナトリウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt=5/1~3/1) で精製し、表題化合物を 3.60 g (60%) 得た。

融点 78-79℃

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47-1.62 (m, 4H), 1.68-1.83 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.50 (t, J=2.0 Hz, 2H), 4.78 (m, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.85-7.89 (m, 2H)

iii) N-(4-ヒドロキシ-2-ブチン-1-イル) フタルイミド

【化238】



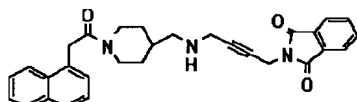
i i) で得た化合物 (3.53 g, 11.8 mmol) を MeOH (150 ml) に加え、p-トシル酸 (180 mg) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に AcOEt (200 ml) を加えた後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。減圧濃縮し、 CHCl_3 -EtOH から再結晶し表題化合物を 2.62 g (定量的) 得た。

融点 156-159°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.76 (t, $J=6.1\text{ Hz}$, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.49 (t, $J=2.0\text{ Hz}$, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.88 (m, 2H)

i v) 1-(1-ナフチルアセチル)-4-[(4-フタルイミド-2-ブチン-1-イル) アミノメチル] ピペリジン

【化239】



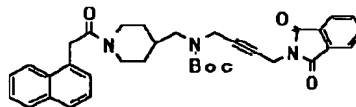
塩化オキサリル (0.58 ml, 6.6 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (20 ml) を、-78°C に冷却し、DM SO (0.55 ml, 7.8 mmol) を加え、同温度で 10 分間攪拌した。N-(4-ヒドロキシ-2-ブチン-1-イル) フタルイミド (1.29 g, 6.0 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (50 ml) を滴下し、さらに 25 分間攪拌した。Et₃N (2.50 ml, 18.0 mmol) を滴下後、10 分間攪拌し、4-アミノメチル-1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン (2.0 g, 7.09 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (20 ml) を滴下後、さらに 15 分間攪拌した。反応溶液を室温に昇温し、減圧濃縮し、残渣に MeOH (50 ml) を加え、 NaBH_4 (189 mg, 5.0 mmol) を氷冷下加えた。同温で 2 時間攪拌後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に水 (300 ml) を加え、 CHCl_3 で抽出し、有機層を水洗後 Na_2SO_4 で乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=30/1\sim 20/1$) で精製し、表題化合物を 1.38 g (48%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.36-1.70 (m, 3H), 1.75 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.36 (t, $J=2.0\text{ Hz}$, 2H), 3.83 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.45 (t, $J=2.0\text{ Hz}$, 2H), 4.68 (m, 1H), 7.32 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.76 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.86 (m, 3H), 7.98 (m, 1H)

v) 1-(1-ナフチルアセチル)-4-[N-(4-

フタルイミド-2-ブチン-1-イル)-N-(4-ブトキシカルボニル) アミノメチル] ピペリジン

【化240】

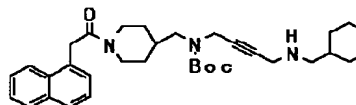


i v) で得た化合物 (1.37 g, 2.86 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (20 ml) に (Boc)₂O (0.681 g, 3.12 mmol) および Et₃N (0.47 ml, 3.43 mmol) を加え室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=50/1$) で精製し、表題化合物を 1.62 g (98%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.83-1.21 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.48-1.71 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 7.5-4.08 (m, 3H), 4.15 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.67 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.77 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.98 (m, 1H)

v i) N-(4-ブトキシカルボニル)-N'-シクロヘキシルメチル-N-[1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル]-2-ブチン-1, 4-ジアミン

【化241】

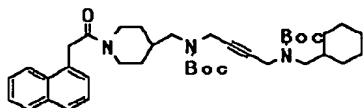


v) で得た化合物 (0.823 g, 1.42 mmol) を EtOH (30 ml) に加え、ヒドラジン-水混合物 (0.21 ml, 4.26 mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣に CHCl_3 を加え、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣に CH_2Cl_2 (30 ml)、およびシクロヘキサンカルボキシアリデヒド (0.159 g, 1.42 mmol) を加え、室温で 14 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に MeOH (30 ml) を加え、 NaBH_4 (38 mg, 1.0 mmol) を氷冷下加えた。同温で 2 時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。残渣に水 (100 ml) を加え、 CHCl_3 で抽出し、有機層を水洗後 Na_2SO_4 で乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=40/1$) で精製し、表題化合物を 0.558 g (72%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (m, 2H), 1.18 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.53 (m, 4H), 1.70 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 2.46 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.84 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.77 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.98 (m, 1H)

vii) N, N' -ビス (t-ブトキシカルボニル) - N-シクロヘキシルメチル-N' - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] - 2-ブチン-1, 4-ジアミン

【化242】



vii) で得た化合物 (0.550 g, 1.01 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (20 ml) に $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.240 g, 1.10 mmol) を加え室温で23時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ AcOEt = 3/1 ~ 1/1) で精製し、表題化合物を0.593 g (91%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (m, 2H), 1.16 (m, 4H), 1.44 (s, 18H), 1.50-1.77 (m, 9H), 1.84 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.10 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 3.15 (m, 3H), 3.82 (m, 1H), 3.90-4.08 (m, 3H), 4.16 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.76 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.86 (m, 1

元素分析 ($\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値: C, 66.48; H, 8.00; N, 8.02; Cl, 13.53

実験値: 66.52 8.01 8.00 13.60

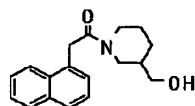
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 446 (M+H)⁺

実施例164

N-シクロヘキシルメチル-N' - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-3-イルメチル] - 1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩の合成

i) 3-ヒドロキシメチル-1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン

【化244】



3-ヒドロキシメチルピペリジン (4.0 g, 34.7 mmol) を CH_2Cl_2 (100 ml) 中に加え、N- (1-ナフチルアセトキシ) コハク酸イミド (9.8 g, 34.6 mmol) の CH_2Cl_2 (50 ml) 溶液に滴下した。一夜攪拌し、水、希酸性ソーダ水溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ = 40/1) で精製し、表題化合物を7.88 g (80.1%) 得た。

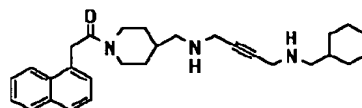
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.10-1.50 (m, 3H), 1.60-1.90 (m, 2H), 2.33 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H), 2.75-2.95 (m, 1H), 3.20-3.55 (m, 4H), 3.75-4.00 (m, 1H), 4.10-4.25 (m, 2H), 7.33-7.58 (m, 4H), 7.68-7.90 (m, 2H), 7.97-8.06 (m, 1H)

ii) 1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-3-

H), 7.98 (m, 1H)

viii) N-シクロヘキシルメチル-N' - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] - 2-ブチン-1, 4-ジアミン 塩酸塩

【化243】



vii) で得た化合物 (0.586 g, 0.91 mmol) を EtOH (30 ml) に加え、濃塩酸 (5 ml) を滴下し、室温で26時間攪拌した。減圧濃縮し、表題化合物を0.428 g (91%) 得た。

融点 214-218°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.96 (m, 2H), 1.16 (m, 4H), 1.55-1.88 (m, 9H), 2.00 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 3.95 (m, 4H), 4.05 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 7.33 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.46 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.82 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.94 (m, 2H), 9.57 (m, 2H), 9.69 (m, 2H)

元素分析 ($\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ として)

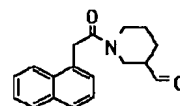
計算値: C, 66.48; H, 8.00; N, 8.02; Cl, 13.53

実験値: 66.52 8.01 8.00 13.60

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 446 (M+H)⁺

カルボキシアルデヒド

【化245】

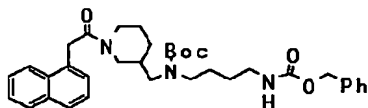


塩化オキサリル (2.5 ml, 28.7 mmol) を CH_2Cl_2 (50 ml) 中に加え、-78°C に冷却し、 DMSO (3.0 ml, 42.3 mmol) の CH_2Cl_2 (5 ml) 溶液を滴下した。15分後、i) で得た化合物 (5.5 g, 19.4 mmol) の CH_2Cl_2 (10 ml) 溶液を滴下した。15分後、 Et_3N (8.0 ml, 57.4 mmol) を加え、15分間攪拌した後、室温まで昇温した。水を加えて洗浄し、有機層を MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮し、表題化合物を5.9 g (定量的) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.20-2.55 (m, 5H), 3.10-3.40 (m, 1H), 3.45-3.60 (m, 2H), 3.65-4.00 (m, 1H), 4.10-4.30 (m, 3H), 7.28-7.57 (m, 4H), 7.74-7.90 (m, 2H), 7.93-8.08 (m, 1H), 9.46 (s, 0.5H), 9.71 (s, 0.5H)

iii) N-ベンジルオキシカルボニル-N' - (t-ブトキシカルボニル) - N' - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-3-イルメチル] - 1, 4-ブタンジアミン

【化246】

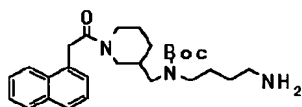


ii) で得た化合物 (3.9 g, 13.0 mmol), N-(ベンジルオキシカルボニル)-1,4-ブタンジアミン (2.62 g, 11.6 mmol), MgSO_4 (5.0 g) を、 CH_2Cl_2 (80 ml) 中に加え、一夜攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣に MeOH (100 ml) を加え、氷冷下、 NaBH_4 (1.0 g, 26.4 mmol) を加えた。4時間攪拌し、水を滴下し、減圧濃縮し、 CHCl_3 で抽出し、有

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 488 (M+H)⁺

iv) N-(t-ブトキシカルボニル)-N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-3-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン

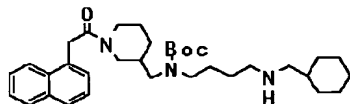
【化247】



質量分析値 (FAB-MS) m/z : 454 (M+H)⁺

v) N-(t-ブトキシカルボニル)-N'-シクロヘキシルメチル-N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-3-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン

【化248】

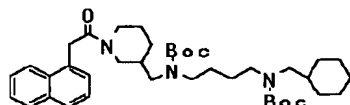


iv) で得た化合物 (1.1 g, 2.43 mmol), シクロヘキサンカルボキシアルデヒド (0.38 ml, 3.14 mmol), Na_2SO_4 (3.0 g) を、 CH_2Cl_2 (30 ml) 中に加え、一夜攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣に MeOH (50 ml) を加え、氷冷下、 NaBH_4 (0.3 g, 7.93 mmol) を加え、4時間攪拌した。水を加え、減圧濃縮し、 CHCl_3 で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=5/1$) で精製し、表題化合物を0.32 g (23.7%) 得た。

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 550 (M+H)⁺

vi) N, N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)-N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-3-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン

【化249】

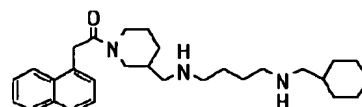


v) で得た化合物 (0.31 g, 0.564 mmol)

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 650 (M+H)⁺

vii) N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-3-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化250】



vi) で得た化合物 (0.179 g, 0.275 mmol)

機層を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=20/1$) で精製し、油状物を5.1 g (90.5%) 得た。本油状物を CH_2Cl_2 (100 ml) 中に溶解し、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3.7 ml, 16.1 mmol) を加え、一夜攪拌した。減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=50/1$) で精製し、表題化合物を5.27 g (85.4%) 得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.00-1.85 (m, 8H), 1.44 (s, 9H), 2.40-3.35 (m, 7H), 3.50-3.80 (m, 1H), 4.00-4.25 (m, 2H), 4.35-4.70 (m, 2H), 5.00-5.25 (m, 3H), 7.20-7.60 (m, 9H), 7.70-8.00 (m, 4H)

iii) で得た化合物 (1.5 g, 2.55 mmol) を、 MeOH (100 ml) 中に加え、10% パラジウム炭素 (1.2 g) を加え接触水素還元した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し、表題化合物を1.15 g (定量的) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.00-2.20 (m, 11H), 1.30 (s, 9H), 2.40-4.70 (m, 12H), 7.30-7.60 (m, 4H), 7.70-8.00 (m, 3H)

CH_2Cl_2 (30 ml) 中に加え、一夜攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣に MeOH (50 ml) を加え、氷冷下、 NaBH_4 (0.3 g, 7.93 mmol) を加え、4時間攪拌した。水を加え、減圧濃縮し、 CHCl_3 で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=5/1$) で精製し、表題化合物を0.32 g (23.7%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.80-1.80 (m, 20H), 1.45 (s, 9H), 2.20-4.75 (m, 14H), 7.30-7.60 (m, 4H), 7.70-8.05 (m, 3H)

i) 、 Et_3N (0.5 ml, 3.59 mmol) を CH_2Cl_2 (5 ml) 中に加え、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.3 ml, 1.31 mmol) を加え、一時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl_3) で精製し、表題化合物を0.179 g (48.8%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.80-1.85 (m, 38H), 2.30-3.30 (m, 11H), 4.10-4.30 (m, 2H), 4.44-4.70 (m, 1H), 7.25-8.05 (m, 7H)

1) を MeOH (20 ml) 中に加え、濃塩酸 (5 ml) を滴下し、4時間攪拌した。減圧濃縮し、表題化合物を 0.10 g (67.6%) 得た。

融点 212-215°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 0.80-1.00 (m, 2H), 1.00-1.50

元素分析 ($\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値: C, 64.64; H, 8.64; N, 7.80; Cl, 14.47

実験値 64.67 8.67 7.81 14.50

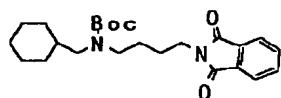
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 450 (M+H) $^+$

実施例 165

N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-2-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩の合成

i) N-[4-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-(シクロヘキシルメチル)アミノ]ブチル]フタルイミド

【化251】

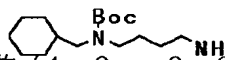


シクロヘキシルメチルアミン (14.0 g, 124 mmol)、 Et_3N (20.0 ml, 143 mmol) を CH_2Cl_2 (150 ml) 中に加え、N-(4-ブロモ

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 415 (M+H) $^+$

ii) N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-シクロヘキシルメチル-1,4-ブタンジアミン

【化252】

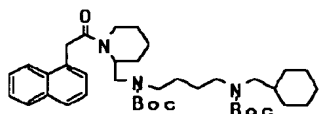


i) で得た化合物 (4.0 g, 9.5 mmol) を EtOH (120 ml) 中に加え、ヒドラジン-水和物

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 285 (M+H) $^+$

iii) N, N'-ビス(*t*-ブトキシカルボニル)-N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-2-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン

【化253】



ii) で得た化合物 (0.70 g, 2.46 mmol), 1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-2-カルボキシアリデヒド (1.34 g, 4.76 mmol), MgSO_4 (1.0 g) を CH_2Cl_2 (30 ml) 中に加え、室温で一夜攪拌した。不溶物を濾去し濾液を減圧濃縮し、残渣に MeOH (40 ml) を加え、氷冷下 N

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 650 (M+H) $^+$

iv) N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(1-

(m, 3H), 1.55-2.10 (m, 13H), 2.50-3.00 (m, 8H), 3.10-3.50 (m, 4H), 3.80-4.00 (m, 1H), 4.15-4.40 (m, 3H), 7.30-7.40 (m, 1H), 7.45 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.82 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7.90-8.00 (m, 2H)

ブチル) フタルイミド (34 g, 121 mmol) の CH_2Cl_2 (150 ml) 溶液を室温下、一時間で滴下した。一時間攪拌した後、減圧濃縮し、DMF (300 ml), Et_3N (20 ml) を加え、80°C で2時間攪拌した。冷却後、 Et_3N (20 ml, 143 mmol), $(\text{Boc})_2\text{O}$ (37 ml, 161 mmol) を加え、一夜攪拌した。減圧濃縮し、AcOEt で抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 9/1) で精製し、表題化合物を 16.8 g (33.5%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.75-1.00 (m, 2H), 1.10-1.30 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.40-1.80 (m, 11H), 3.00 (br s, 1H), 3.20 (br s, 1H), 3.70 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7.70-7.80 (m, 2H), 7.80-7.90 (m, 2H)

(1.6 ml, 33.0 mmol) を滴下し、室温で一晩攪拌した。減圧濃縮し、 CHCl_3 を加え、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、表題化合物を 2.63 g (定量的) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.80-1.75 (m, 13H), 1.44 (s, 9H, Boc), 2.00-2.55 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 3.01 (m, 1), 3.16 (m, 1H)

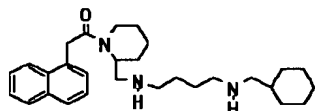
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 285 (M+H) $^+$

aBH_4 (0.36 g, 9.51 mmol) を加えた。室温で2時間攪拌し、水を加え、減圧濃縮し、 CHCl_3 で抽出し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=20/1$) で精製し、油状物を 0.64 g 得た。本油状物を CH_2Cl_2 (15 ml) 中に加え、 Et_3N (0.25 ml, 1.79 mmol), $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.4 ml, 1.74 mmol) を加え、3時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 5/1 ~ 3/1) で精製し、表題化合物を 0.412 g (24.8%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.75-1.00 (m, 2H), 1.00-1.75 (m, 27H), 2.60-5.50 (m, 13H), 7.20-7.55 (m, 4H), 7.76 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.85-8.05 (m, 1H)

ナフチルアセチル)ピペリジン-2-イルメチル]-

1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化254】



iii) で得た化合物 (0.397 g, 0.61 mmol)

元素分析 ($C_{29}H_{43}N_3O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ として)

計算値: C, 62.35; H, 8.84; N, 7.52; Cl, 12.69

実験値 62.08 9.16 7.11 13.54

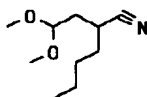
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 450 (M+H)⁺

実施例 166

2-ブチル-N-シクロヘキシルメチル-N'-(1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩の合成

i) 2-[(2,2-ジメトキシ)エチル]ヘキサニトリル

【化255】

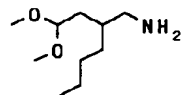


3-シアノプロパナール ジメチルアセタール (3.27 g, 25.3 mmol) を THF (100 ml) 中に加え、アルゴン雰囲気下、 -70°C に冷却し、n-ブチルリチウム (1.6 規定ヘキサン溶液) (18 ml, 28.8 mmol) を滴下し、同温度で 15 分撹拌した。1-ブロモブタン (3 ml, 28.0 mmol) を加え、氷水下で 45 分間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、 CHCl_3 で抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 7/1) で精製し、油状物として標題化合物を 3.41 g (73%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.93 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.3-1.7 (m, 6H), 1.81-1.91 (m, 2H), 2.6-2.75 (m, 1H), 3.37 (s, 3H, OC H_3), 3.39 (s, 3H, OC H_3), 4.56 (dd, J=7.3 and 4.4 Hz, 1H)

ii) 2-[(2,2-ジメトキシ)エチル]ヘキシルアミン

【化256】



i) で得た化合物 (1.79 g, 9.68 mmol) を THF (35 ml) 中に溶解し、氷冷下、LiAlH₄ (507 mg, 13.3 mmol) を加え、同温度で 2 時間撹拌した。さらに LiAlH₄ (504 mg, 13.3 mmol) を追加し、2.5 時間撹拌した。1 規定酸性ソーダ水溶液を氷冷下加え、セライト濾過した。濾液を CHCl_3 で抽出し、飽和食塩水で洗浄、Na₂S

1) を MeOH (20 ml) 中に加え、濃塩酸 (5 ml) を滴下し、室温で一晩撹拌した。減圧濃縮し、標題化合物を 0.256 g (74.8%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ : 0.80-1.00 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 4H), 1.55-1.85 (m, 15H), 2.60-5.00 (m, 13H), 7.82 (d, J=8 Hz, 1H), 7.85-7.90 (m, 1H), 7.95-8.05 (m, 1H), 8.45-9.05 (m, 4H)

元素分析 ($C_{29}H_{43}N_3O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ として)

計算値: C, 62.35; H, 8.84; N, 7.52; Cl, 12.69

実験値 62.08 9.16 7.11 13.54

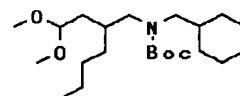
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 450 (M+H)⁺

O₄ で乾燥し、減圧濃縮し、油状物として標題化合物を 1.401 g (77%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.90 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.2-1.8 (m, 11H), 2.64 (d, J=5.4 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H, OC H_3), 3.32 (s, 3H, OC H_3), 4.47 (t, J=5.9 Hz, 1H).

iii) N-(t-ブトキシカルボニル)-N-シクロヘキシルメチル-2-[2-(2,2-ジメトキシ)エチル]ヘキシルアミン

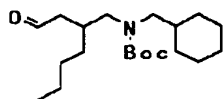
【化257】



ii) で得た化合物 (1.40 g, 7.41 mmol)、シクロヘキサンカルボキシアリデヒド (1.0 ml, 8.27 mmol) を CH_2Cl_2 (60 ml) に溶解し、MgSO₄ (0.7 g) を加え、室温下、9 時間撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣を MeOH (40 ml) に溶解し、氷冷下、NaBH₄ (0.56 g, 14.7 mmol) を少量ずつ加え、室温下 14 時間撹拌した。さらに、氷冷下、NaBH₄ (0.135 g, 3.6 mmol) を少量ずつ加え、室温下 7 時間撹拌した。水を加え、減圧濃縮し、 CHCl_3 で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、Na₂SO₄ で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 6/1) で精製し、油状物を 1.841 g 得た。本油状物を CH_2Cl_2 (75 ml) に溶解し、氷冷下 (Boc)₂O (2.11 g, 9.68 mmol)、Et₃N (1.35 ml, 9.70 mmol) を加え、室温下、22 時間撹拌した。さらに (Boc)₂O (2.16 g, 9.90 mmol)、Et₃N (1.00 ml, 7.19 mmol) を加え、室温下、4 日間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 8/1) で精製し、標題化合物を 1.63 g (65%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.85-1.75 (m, 22H), 1.44 (s, 9H, Boc), 1.83 (m, 1H), 2.9-3.15 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.43 (t, J=5.9 Hz, 1H)

質量分析値 (EI-MS) m/z : 385 (M)⁺
 i v) 3-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-シクロヘキシルメチル]アミノメチルヘプタナール
 【化258】

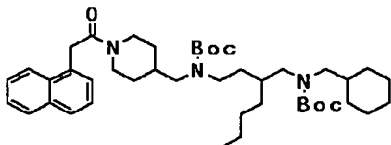


i i i) で得た化合物 (1.579 g, 4.09 mmol) をアセトン (40 ml) に溶解し、1規定塩酸

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 340 (M+H)⁺

v) N, N'-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-ブチル-N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン

【化259】

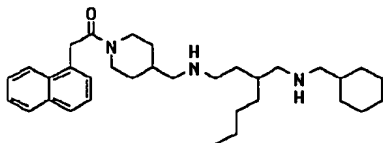


i v) で得た化合物 (0.81 g, 2.38 mmol)、4-アミノメチル-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン (0.68 g, 2.40 mmol) を CH_2Cl_2 (30 ml) に溶解し、 MgSO_4 (235 mg) を加え、室温下、16時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣を MeOH (45 ml) に溶解し、氷冷下、 NaBH_4 (0.20 g, 5.13 mmol) を少量づつ加え、室温下5.5時間攪拌し

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 706 (M+H)⁺

v i) 2-ブチル-N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化260】



v) で得た化合物 (0.97 g, 1.37 mmol) を EtOH (15 ml) に溶解し、濃塩酸 (5 ml) を加

元素分析 ($\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値: C, 62.42; H, 8.92; N, 6.62; Cl, 16.75

実験値 62.70 8.99 6.30 16.81

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 506 (M+H)⁺

実施例167

N-シクロヘキシルメチル-N-メチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩の合成

i) N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N'-シクロヘ

(8.2 ml) を加え、室温下2時間攪拌した後、50℃で1時間攪拌した。氷冷下、1規定塩性ソーダ水溶液 (8 ml) を加えて中和し、減圧濃縮した。水を加え、 CHCl_3 で抽出し、飽和食塩水で洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ AcOEt = 6/1) で精製し、標題化合物を0.836 g (60%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.8-0.95 (m, 5H), 1.05-1.35 (m, 9H), 1.42 (s, 9H, Boc), 1.5-1.7 (m, 6H), 2.25-2.4 (m, 3H), 2.85-3.2 (m, 4H), 9.69 (s, 1H)

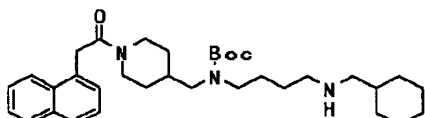
た。反応液に水を加え、減圧濃縮し、 CHCl_3 抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 20/1) で精製し、油状物を0.88 g 得た。本化合物を CH_2Cl_2 (25 ml) に溶解し、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.88 g, 1.45 mmol)、 Et_3N (0.30 ml, 2.17 mmol) を加え、室温下、13時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 45/1) で精製し、標題化合物を1.12 g (定量的) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.8-0.95 (m, 5H), 1.15-1.35 (m, 10H), 1.44 (s, 18H, 2Boc), 1.55-1.9 (m, 13H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.9-3.25 (m, 7H), 3.84 (d, J =14.2Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.71 (br, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.32 (d, J =6.8Hz, 1H, Ar), 7.42 (t, J =7.6Hz, 1H, Ar), 7.47-7.56 (m, 2H, Ar), 7.77 (d, J =7.8Hz, 1H, Ar), 7.87 (d, J =7.8Hz, 1H, Ar), 7.98 (br, 1H, Ar)

え、室温下、20時間攪拌した。さらに、濃塩酸 (3 ml) を加え、室温下、24時間攪拌した後、45℃で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、標題化合物を0.87 g (99%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.9-2.1 (m, 27H), 2.75 (m, 1H), 2.85-3.2 (m, 9H), 4.06 (d, J =12.7Hz, 1H), 2.6-2.7 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.62 (d, J =12.2Hz, 1H), 7.33 (d, J =6.8Hz, 1H, Ar), 7.43 (t, J =7.6Hz, 1H, Ar), 7.47-7.55 (m, 2H, Ar), 7.79 (d, J =7.8Hz, 1H, Ar), 7.88 (d, J =8.3Hz, 1H, Ar), 7.99 (d, J =8.3Hz, 1H, Ar)

キシルメチル-N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン
 【化261】

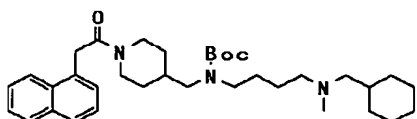


実施例 2 の i i i) の化合物、すなわち 4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(4-オキソプロル) アミノメチル]-1-(1-ナフチルセチル) ピペリジン (0.90 g, 2.0 mmol) を CH_2Cl_2 (8 ml) に溶解し、シクロヘキシルメチルアミン (0.26 ml, 2.0 mmol) を加え、室温下、2.5 時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣を MeOH (10 ml) に溶解し、氷冷下、 NaBH_4 (0.15 g, 4.0 mmol) を加え、室温下、14 時間攪拌し

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 550 (M+H)⁺

i i) N-(tert-ブトキシカルボニル)-N'-シクロヘキシルメチル-N'-メチル-N-[1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン

【化 262】

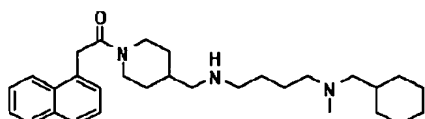


i) で得た化合物 (0.40 g, 0.71 mmol) を

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 564 (M+H)⁺

i i) N-シクロヘキシルメチル-N'-メチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化 263】



元素分析 ($\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O} \cdot 2.2\text{HCl} \cdot 3.4\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値: C, 59.54; H, 8.99; N, 6.94; Cl, 12.89

実験値 59.46 8.95 7.33 12.97

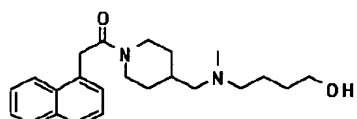
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 464 (M+H)⁺

実施例 168

N-シクロヘキシルメチル-N'-メチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩の合成

i) 4-[N-(4-ヒドロキシブチル)-N-メチル] アミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン

【化 264】



4-[N-(4-アセトキシブチル) アミノメチル]-

た。水を加え、減圧濃縮し、 CHCl_3 で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=12/1 \sim 7/1$) で精製し、標題化合物を 0.51 g (47%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.85-1.0 (m, 3H), 1.1-1.3 (m, 4H), 1.42 (s, 9H, Boc), 1.45-1.6 (m, 5H), 1.6-1.85 (m, 8H), 1.9-2.4 (m, 2H), 2.45-2.7 (m, 4H), 2.78 (m, 1H), 2.9-3.2 (m, 5H), 3.85 (d, $J=12.7\text{Hz}$, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 7.32 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H, Ar), 7.42 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H, Ar), 7.47-7.56 (m, 2H, Ar), 7.77 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H, Ar), 7.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, Ar), 7.98 (br, 1H, Ar)

MeOH (20 ml) に溶解し、常法に従って、過剰の 37% ホルマリン、及び 過剰の NaBH_4 を用いてメチル化し、表題化合物を 0.417 g (定量的) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.41 (s, 9H, Boc), 0.75-1.9 (m, 20H), 2.15-2.45 (m, 5H), 2.61 (m, 2H), 2.9-3.1 (m, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.48 (s, 1H), 3.84 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 7.32 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H, Ar), 7.42 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H, Ar), 7.47-7.56 (m, 2H, Ar), 7.76 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H, Ar), 7.84-7.87 (m, 1H, Ar), 7.98 (m, 1H, Ar)

i i) で得た化合物 (0.41 g, 0.73 mmol) を EtOH (10 ml) に溶解し、濃塩酸 (1 ml) を加えて攪拌し、減圧濃縮し、標題化合物を 0.27 g (80%) 得た。

1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン (2.29 g, 5.78 mmol) を MeOH (30 ml) に溶解し、37% ホルマリン (0.84 ml, 11.12 mmol) を加え、室温下、3.5 時間攪拌した。氷冷下、 NaBH_4 (0.46 g, 12.03 mmol) を加え、室温下、18 時間攪拌した。減圧濃縮し、氷冷下、水を加え、 CHCl_3 で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥、減圧濃縮し、残渣を MeOH (20 ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.76 g, 5.51 mmol) を加え、室温下、2 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液に酢酸 (1 ml) を加えて中和し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=7/1$) で精製

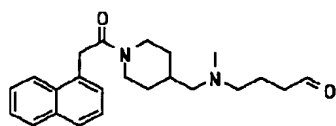
し、標題化合物を1.37g(64%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.9-1.05(m, 1H), 1.05-1.2(m, 1H), 1.66(m, 4H), 1.78(d, J=11.2Hz, 3H), 2.04(s, 2H), 2.46(d, J=5.4Hz, 2H), 2.63(t, J=12.2Hz, 1H), 3.48(s, 3H), 3.5

質量分析値(FAB-MS) m/z : 369(M+H) $^+$

ii) 4-[N-メチル-N-(4-オキソブチル)アミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン

【化265】



塩化オキサリル(0.37ml, 4.30mmol)の CH_2Cl_2 溶液(9ml)をアルゴン気流下、 -78°C に冷却した。DMSO(0.61ml, 8.64mmol)の CH_2Cl_2 溶液(2.6ml)を10分間かけて滴下した後、そのまま30分間攪拌した。)で得た化合物(0.65g, 1.76mmol)の CH_2Cl_2 溶液(5ml)を15分間かけて滴下した後、そのまま2時間攪拌した。 Et_3N (2.0ml, 14.4mmol)を加えた後、室温に昇温し、30分間攪拌した。水を加え、 CHCl_3 で抽出し、飽和食塩水で洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥後、減圧濃縮し、標題化合物を0.56g(87%)得た。

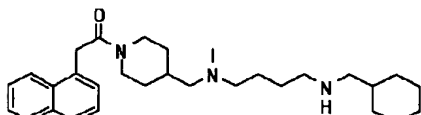
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.85-1.0(m, 1H), 1.05-1.15(m, 1H), 1.15-1.8(m, 5H), 2.13(s, 3H), 2.1-2.4(m, 2H), 2.4-2.5(m, 1H), 2.6-2.8(m, 2H), 2.8-2.9(m, 2H), 2.93(t, J=11.2Hz, 1H), 3.83(d, J=13.7Hz, 1H), 4.16(s, 2H), 4.65-4.75(m, 1H), 7.32(d, J=7.3Hz, 1H, Ar), 7.42(t, J=7.6Hz, 1H, Ar), 7.49-7.56(m, 2H, Ar), 7.77(d, J=8.3Hz, 1H, Ar), 7.86(d, J=8.3Hz, 1H, Ar), 7.99(d, J=8.3Hz, 1H, Ar), 9.74(s, 1H, CHO)

iii) N-(t-ブトキシカルボニル)-N-シクロヘキシルメチル-N'-メチル-N'-[1-(1-ナ

質量分析値(FAB-MS) m/z : 564(M+H) $^+$

iv) N-シクロヘキシルメチル-N'-メチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化267】



ii) で得た化合物(0.22g, 0.39mmol)

元素分析($\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O} \cdot 2.2\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値: C, 60.26; H, 8.97; N, 7.03; Cl, 13.04

実験値: 60.62 9.10 6.74 12.97

質量分析値(FAB-MS) m/z : 464(M+H) $^+$

実施例169

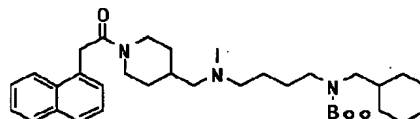
N-シクロヘキシルメチル-N, N'-ジメチル-[1

6(m, 2H), 3.87(d, J=13.2Hz), 4.15(s, 2H), 4.71(d, J=13.2Hz), 7.31(d, J=6.8Hz, 1H), 7.41(t, J=7.8Hz, 1H), 7.47-7.55(m, 2H, Ar), 7.76(d, J=8.3Hz, 1H, Ar), 7.86(d, J=8.3Hz, 1H, Ar), 7.97(d, J=8.3Hz, 1H, Ar)

質量分析値(FAB-MS) m/z : 369(M+H) $^+$

フチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン

【化266】



ii) で得た化合物(0.56g, 1.52mmol)を CH_2Cl_2 (10ml)に溶解し、シクロヘキシルメチルアミン(0.20ml, 1.52mmol)を加え、室温下、3.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に MeOH (15ml)を加え、氷冷下、 NaBH_4 (0.12g, 3.05mmol)を加え、室温下、21時間攪拌した。水を加えて減圧濃縮し、 CHCl_3 で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥後、減圧濃縮し、残渣に CH_2Cl_2 (20ml)を加え、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.26g, 1.19mmol)を加え、室温下、4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=20/1$)で精製し、標題化合物を0.23g(27%)得た。

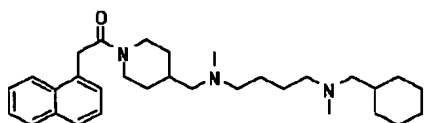
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.85-1.0(m, 4H), 1.0-1.25(m, 5H), 1.39-1.69(m, 10H), 1.43(s, 9H, Boc), 1.79(d, J=13.7Hz, 1H), 2.64(m, 1H), 2.94-3.00(m, 3H), 3.14(m, 2H), 3.83(d, J=14.2Hz, 1H), 4.15(s, 2H), 4.69(d, J=13.7Hz, 1H), 7.32(d, J=6.8Hz, 1H, Ar), 7.42(t, J=7.6Hz, 1H, Ar), 7.47-7.55(m, 2H, Ar), 7.76(d, J=7.3Hz, 1H, Ar), 7.86(d, J=7.3Hz, 1H, Ar), 7.98(d, J=8.3Hz, 1H, Ar)

1)を EtOH (15ml)に溶解し、濃塩酸(1ml)を加えて攪拌し、減圧濃縮し、標題化合物を0.21g(89%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.0-1.4(m, 9H), 1.65-1.9(m, 10H), 2.15(m, 1H), 2.75-3.25(m, 9H), 3.30(s, 3H), 3.59(q, J=6.8Hz, 1H), 4.05(m, 1H), 4.23(s, 2H), 4.6(m, 1H), 7.33(d, J=6.8Hz, 1H, Ar), 7.43(t, J=7.6Hz, 1H, Ar), 7.45-7.55(m, 2H, Ar), 7.79(d, J=8.3Hz, 1H, Ar), 7.88(d, J=7.8Hz, 1H, Ar), 7.99(d, J=7.8Hz, 1H, Ar)

-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化268】



実施例168のiv)の化合物(0.26g, 0.47 mmol)をMeOH(15ml)に溶解し、37%ホルマリン(0.14ml, 1.89mmol)を加え、室温下、5時間攪拌した後、 NaBH_4 (0.06g, 1.58mmol)を加え、室温下、14.5時間攪拌した。水を加え、減圧濃縮した後、 CHCl_3 で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=10/1\sim6/1$)で精製し、N-シクロヘキシルメチル-N'-ジメチル-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミンを0.21g(87%)得た。1規定塩酸-EtOH溶液(4ml)で塩酸塩とし、表題化合物を得た。

融点 256-259℃

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 0.85-1.9(m, 19H), 2.1-2.2(m, 1H), 2.75-3.3(m, 10H), 2.86(s, 3H), 2.87(s, 3H), 4.0-4.1(m, 1H), 4.22(s, 2H), 4.62(d, J=11.7Hz, 1H), 7.32(d, J=6.8Hz, 1H, Ar), 7.43(t, J=7.3Hz, 1H, Ar), 7.46-7.53(m, 2H, Ar), 7.79(d, J=7.8Hz, 1H, Ar), 7.87(d, J=8.8Hz, 1H, Ar), 7.9

元素分析 ($\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O} \cdot 5.1\text{HCl} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値: C, 49.34; H, 7.70; N, 8.22; Cl, 26.52

実験値 49.51 7.42 7.97 26.62

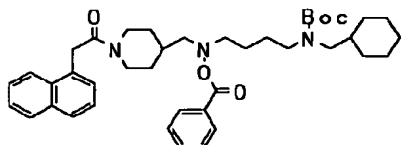
質量分析値 (FAB-MS) m/z: 451 (M+H)⁺

実施例171

N-シクロヘキシルメチル-N'-ヒドロキシ-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩の合成

i) N-ベンゾイルオキシ-N'-(t-ブトキシカルボニル)-N'-シクロヘキシルメチル-N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン

【化270】



N-(t-ブトキシカルボニル)-N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン

(0.60g, 1.09mmol)をTHF(20ml)に溶解し、 Na_2HPO_4 (0.78g, 5.45mmol)を加え、室温で25%過酸化ベンゾイル水溶液(0.30g, 0.93mmol)のTHF溶液を滴

9(d, J=7.8Hz, 1H, Ar)

元素分析 ($\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値: C, 66.53; H, 9.00; N, 7.51; Cl, 12.67

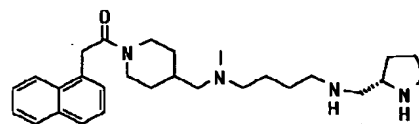
実験値 66.74 8.91 7.23 12.49

同様に以下の化合物を合成した。

実施例170

N-メチル-N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化269】



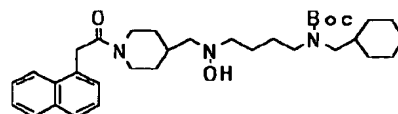
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500MHz) δ : 1.1-1.3(m, 2H), 1.8-2.0(m, 7H), 2.0-2.1(m, 1H), 2.1-2.2(m, 2H), 2.3-2.4(m, 1H), 2.78(m, 1H), 2.90(s, 3H), 3.02(m, 1H), 3.1-3.25(m, 5H), 3.4-3.5(m, 3H), 3.53(dd, J=13.5 and 7.2Hz, 1H), 4.0-4.08(m, 3H), 4.24(d, J=5.6Hz, 2H), 4.63(d, J=12.7Hz, 1H), 7.34(d, J=7.2Hz, 1H, Ar), 7.44(t, J=7.2Hz, 1H, Ar), 7.48-7.55(m, 2H, Ar), 7.80(d, J=8.0Hz, 1H, Ar), 7.89(d, J=8.0Hz, 1H, Ar), 8.00(d, J=8.0Hz, 1H, Ar)

下した。二日間攪拌後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/AcOEt=3/2)で精製し、表題化合物を0.410g(56%)得た

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.40(s, 18H), 0.88-1.88(m, 20H), 2.56-3.13(m, 10H), 3.80(m, 1H), 4.14(s, 2H), 4.66(m, 1H), 7.30-7.60(m, 5H), 7.76(d, J=8.3Hz, 1H), 7.85(m, 1H), 7.98(m, 4H), 8.10(d, J=6.8Hz, 1H)

ii) N-(t-ブトキシカルボニル)-N-シクロヘキシルメチル-N'-ヒドロキシ-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン

【化271】



ナトリウムメトキシド(0.15g)をMeOH(10ml)に溶解し、i)で得た化合物(0.41g, 0.62mmol)のTHF(10ml)溶液を加えた。室温で一晩攪拌後、減圧濃縮し、水を加え CH_2C

1₂で抽出し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄後、Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/AcOEt=2/3）で精製し、表題化合物を0.24g（69%）得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.43(s, 9H), 0.85-1.85(m, 20H), 2.43(m, 2H), 2.60-2.65(m, 3H), 2.97-3.28(m, 5H), 3.82(m, 1H), 4.15(s, 2H), 4.69(m, 1H), 7.30-7.54(m, 4H), 7.75(d, J=8.3Hz, 1H), 7.85(d, J=8.3Hz, 1H), 7.98(d, J=8.8Hz, 1H)

ii) N-シクロヘキシルメチル-N'-ヒドロキシ-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩【化272】

元素分析 (C₂₉H₄₃N₃O₂ · 2HCl · 0.6H₂O として)

計算値: C, 63.40; H, 8.48; N, 7.65; Cl, 12.91

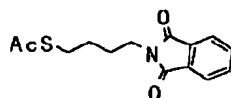
実験値 63.42 8.53 7.61 13.01

質量分析値 (FAB-MS) m/z: 466 (M+H)⁺

実施例172

4-[4-(シクロヘキシルメチルアミノ)ブチルチオメチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン 塩酸塩の合成

i) N-(4-アセチルチオブチル)フタルイミド【化273】



N-(4-ブロムブチル)フタルイミド (15.0g、

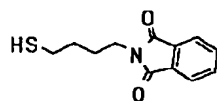
元素分析 (C₁₄H₁₅NO₃S として)

計算値: C, 60.60; H, 5.45; N, 5.05

実験値 60.46 5.40 5.05

質量分析値 (FAB-MS) m/z: 278 (M+H)⁺

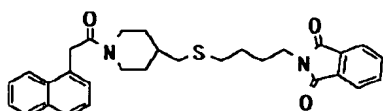
ii) N-(4-メルカプトブチル)フタルイミド【化274】



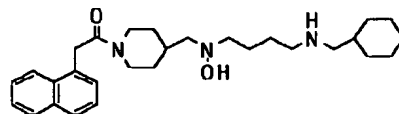
i) で得た化合物 (4.0g、14.4mmol) を1規定塩酸-EtOH溶液 (120ml) 中に加え、3時

質量分析値 (FAB-MS) m/z: 236 (M+H)⁺

iii) 1-(1-ナフチルアセチル)-4-[4-(フタルイミド)ブチルチオメチル]ピペリジン【化275】



ii) で得た化合物 (3.32g、14.1mmol)



ii) で得た化合物 (0.24g、0.42mmol) をEtOH (6ml) に溶解し、濃塩酸 (3ml) を加え、室温で、5時間攪拌した。減圧濃縮し、表題化合物を0.20g (87%) 得た。

融点 195-197℃

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.02-1.34(m, 7H), 1.70-2.24(m, 13H), 2.78(m, 1H), 2.85(d, J=7.3Hz, 2H), 3.02-3.41(m, 7H), 4.05(m, 1H), 4.23(m, 2H), 4.63(m, 1H), 7.32-7.55(m, 4H), 7.80(d, J=8.3Hz, 1H), 7.87(m, 1H), 7.99(d, J=8.3Hz, 1H)

53.2mmol), チオ酢酸カリウム (9.0g、78.8mmol) を、アセトン (300ml) 中に加え、6時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣にCHCl₃を加え、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣にMeOHを加えて結晶化させ、表題化合物を13.3g (48.0%) を得た。

融点 67-70℃

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 7.84 (dd, J = 5 and 3Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 5 and 3Hz, 2H), 3.70 (t, J = 7Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 2H)

間加熱還流した。冷却後、減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥後、減圧濃縮し、赤褐色結晶性粉末として表題化合物を3.32g (97.9%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.36 (t, J = 8 Hz, 1H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 2H), 2.91 (dt, J = 8 and 7Hz, 2H), 3.71 (t, J = 7 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 5 and 3Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 5 and 3Hz, 2H)

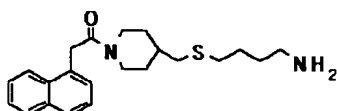
をDMF (15ml) 中び溶解し、60% 水素化ナトリウム (0.60g、15.5mmol) のDMF (25ml) 懸濁液中に氷冷下、滴下した。10分間攪拌し、4-メタンスルフォニルメチル-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン (4.16g、11.5mmol) のDMF (15ml) 溶液を滴下し、室温で30分間攪拌した。水を加え、AcOEtで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し減圧濃縮し、残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／AcOEt = 2／1～1／1）で精製し、表題化合物を3.09g（53.7%）得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.85-1.05(m, 1H), 1.05-1.15(m, 1H), 1.55-1.90(m, 7H), 2.30-2.45(m, 2H), 2.51(t, J=7H

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 501 (M+H) $^+$

iv) 4-[4-アミノブチルチオ]メチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン
【化276】

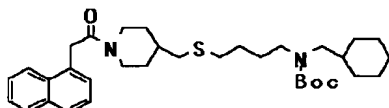


上記精製物（3.36g, 6.70mmol）をEtOH（100ml）に加え、ヒドラジン-水和物（1.2ml, 24.7mmol）を滴下し、一夜加熱還流した。減圧濃縮し、CHCl₃を加え、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、表題化合物を2.48g（定量的）得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.95-1.05(m, 1H), 1.10-1.30(m, 1H), 1.40-1.80(m, 8H), 1.87(d, J = 13Hz, 1H), 2.49(t, J = 7Hz, 2H), 2.62(td, J = 13 and 2Hz, 1H), 2.70(t, J = 7Hz, 2H), 2.96(t, J = 13Hz, 1H), 3.69(t, J = 7Hz, 2H), 3.84(d, J = 13Hz, 1H), 4.16(s, 2H), 4.71(d, J = 13Hz, 1H), 7.32(d, J = 6Hz, 1H), 7.42(t, J = 8Hz, 1H), 7.40-7.60(m, 2H), 7.77(d, J = 8Hz, 1H), 7.87(d, J = 8Hz, 1H), 7.98(d, J = 8Hz, 1H)

v) 4-[4-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(シクロヘキシルメチル)アミノ]ブチルチオ]メチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン

【化277】



iv) で得た化合物（1.2g, 3.24mmol）、シクロヘキサンカルボキシアルデヒド（0.59ml, 4.87mmol）、MgSO₄（1.0g）をCH₂Cl₂（30ml）に加え、室温で一夜攪拌した。不溶物を濾去し濾液を減圧濃縮した。残渣にMeOH（30ml）を加え、氷冷下NaBH₄（0.37g, 9.7

元素分析 (C₂₉H₄₂N₂O₂S · HCl · 0.75H₂O として)

計算値: C, 67.41; H, 8.56; N, 5.42; Cl, 6.86; S, 6.21

実験値: 67.60 8.56 5.02 7.47 6.27

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 476 (M+H) $^+$

同様に以下の化合物を合成した。

実施例173

1-(1-ナフチルアセチル)-4-[4-[[(S)-ピロリジン-2-イル]メチルアミノ]ブチルチオ]メチル]ピペリジン 塩酸塩

z, 2H), 2.61(td, J=16 and 2Hz, 1H), 2.96(td, J=13 and 2Hz, 1H), 3.69(t, J=7Hz, 2H), 3.84(d, J=13Hz, 1H), 4.15(s, 2H), 4.71(d, J=13Hz, 1H), 7.32(d, J=6Hz, 1H), 7.41(t, J=8Hz, 1H), 7.40-7.55(m, 2H), 7.60-7.90(m, 6H), 7.98(d, J=8Hz, 1H)

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 501 (M+H) $^+$

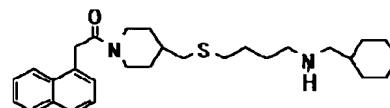
9mmol)を加え、4時間攪拌した。水を加え、減圧濃縮し、CHCl₃で抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（CHCl₃/MeOH = 20／1～15／1）で精製し、油状物を1.01g得た。

本化合物にCH₂Cl₂（30ml）を加え、Et₃N（0.6ml, 4.31mmol）、(Boc)₂O（0.99ml, 4.31mmol）を加えて攪拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-AcOEt = 5／1）で精製し、表題化合物を0.97g（79.2%）得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.45(m, 9H), 0.80-1.90(m, 20H), 2.30-2.50(m, 2H), 2.49(t, J=7Hz, 2H), 2.62(td, J=13 and 3Hz, 1H), 2.90-3.10(m, 3H), 3.15(br s, 2H), 4.16(s, 2H), 4.72(d, J=13Hz, 1H), 7.32(d, J=7Hz, 1H), 7.42(t, J=8Hz, 1H), 7.40-7.55(m, 2H), 7.77(d, J=8Hz, 1H), 7.87(d, J=8Hz, 1H), 7.98(d, J=8Hz, 1H)

vi) 4-[4-(シクロヘキシルメチルアミノ)ブチルチオ]メチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン 塩酸塩

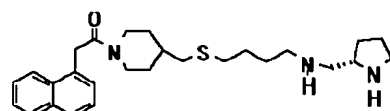
【化278】



v) で得た化合物（0.47g, 0.83mmol）をMeOH（20ml）に加え、濃塩酸（5ml）を滴下し、一夜攪拌した。減圧濃縮し、表題化合物を0.31g（71.8%）得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ : 0.80-1.30(m, 6H), 1.50-1.85(m, 14H), 2.40-2.55(m, 4H), 2.60(t, J=12Hz, 1H), 2.71(br s, 2H), 2.86(br s, 2H), 3.06(t, J=13Hz, 1H), 4.02(d, J=13Hz, 1H), 4.15(s, 2H), 4.40(d, J=13Hz, 1H), 7.32(d, J=7Hz, 1H), 7.44(t, J=8Hz, 1H), 7.45-7.55(m, 2H), 7.82(d, J=8Hz, 1H), 7.90-8.00(m, 2H), 8.59(br s, 2H)

【化279】



$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 0.95-1.15 (m, 2H), 1.55-2.05 (m, 10H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.40-2.70 (m, 5H), 2.85-3.15 (m, 3H), 3.20-3.30 (m, 4H), 3.85 (br s, 1H), 4.03 (d, J=13H

元素分析 ($\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値: C, 59.06; H, 7.98; N, 7.65; S, 5.84

実験値 59.16 8.08 7.66 5.97

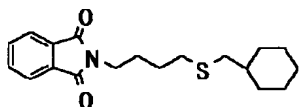
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 454 (M+H) $^+$

実施例 174

4- [4- (シクロヘキシルメチルチオ) ブチルアミノ
メチル] -1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン
塩酸塩の合成

i) N- [4- (シクロヘキシルメチルチオ) ブチル]
フタルイミド

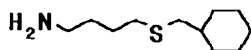
【化280】



N- (4-メルカプトブチル) フタルイミド (2.0 g, 8.5 mmol), 60%水素化ナトリウム (0.41 g, 10.3 mmol), プロモメチルシクロヘキサン (1.2 ml, 8.6 mmol) を、DMF (50 ml) に加え、1時間攪拌し、水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 20/1) で精製し、表題化合物を1.51 g (53.6%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.80-1.00 (m, 2H), 1.00-1.30 (m, 3H), 1.30-1.50 (m, 1H), 2.38 (d, J=7Hz, 2H), 2.53 (t, J=7Hz, 2H), 3.71 (t, J=7Hz, 2H), 7.71 (dd, J=5 and 3Hz, 2H), 7.84 (dd, J=5 and 3Hz, 2H)

ii) 4- (シクロヘキシルメチルチオ) ブチルアミン
【化281】

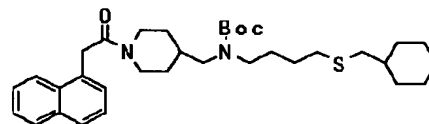


i) で得た化合物 (1.51 g, 4.56 mmol) を EtOH (50 ml) に加え、ヒドラジン-水和物 (0.7 ml, 14.4 mmol) を滴下し、室温で4時間攪拌した。減圧濃縮し、 CHCl_3 を加え、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、表題化合物を0.80 g (87.0%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.80-1.00 (m, 2H), 1.00-1.30 (m, 3H), 1.30-1.95 (m, 12H), 2.40 (d, J=7Hz, 2H), 2.50 (t, J=7Hz, 2H), 2.70 (t, J=7Hz, 2H)

iii) 4- [N- (t-ブトキシカルボニル) -N- [4- (シクロヘキシルメチルチオ) ブチル] アミノメチル] -1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン
【化282】

z, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.40 (d, J=13Hz, 1H), 7.32 (d, J=7Hz, 1H), 7.45 (t, J=8Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.82 (d, J=8Hz, 1H), 7.80-8.00 (m, 2H), 9.20-9.50 (m, 4H)

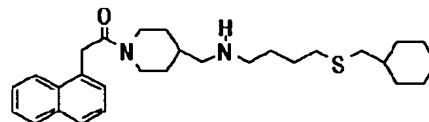


4- (シクロヘキシルメチルチオ) ブチルアミン (0.80 g, 3.97 mmol), 1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-カルボキシアルデヒド (2.0 g, 6.20 mmol) を、 CH_2Cl_2 (30 ml) 中に加え、一夜攪拌した。減圧濃縮し、残渣の MeOH (40 ml) を加え、氷冷下、 NaBH_4 (0.47 g, 12.4 mmol) を加え、4時間攪拌した。水を加え、減圧濃縮し、 CHCl_3 で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 50/1 \sim 20/1$) で精製し、油状物を0.765 g 得た。本油状物を CH_2Cl_2 (20 ml) 中に加え、 Et_3N (0.25 ml, 1.79 mmol), $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.37 ml, 1.61 mmol) を加え、3時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 3/1 ~ 5/2) で精製し、表題化合物を0.815 g (36.3%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.80-1.05 (m, 2H), 1.05-1.30 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.30-1.90 (m, 15H), 2.38 (d, J=7Hz, 2H), 2.49 (t, J=7Hz, 2H), 2.55-2.70 (m, 1H), 2.85-3.20 (m, 5H), 3.75-3.90 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.70 (br s, 1H), 7.32 (d, J=7Hz, 1H), 7.42 (t, J=8Hz, 1H), 7.40-7.55 (m, 2H), 7.77 (d, J=8Hz, 1H), 7.86 (d, J=8Hz, 1H), 7.98 (br s, 1H)

iv) 4- [4- (シクロヘキシルメチルチオ) ブチルアミノメチル] -1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン 塩酸塩

【化283】



iii) で得た化合物 (0.82 g, 1.44 mmol) を EtOH (20 ml) 中に加え、濃塩酸 (4 ml) を滴下し、一夜攪拌した。減圧濃縮し、表題化合物を0.44 g (60.0%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 0.80-1.00 (m, 2H), 1.00-1.30 (m, 5H), 1.30-1.50 (m, 1H), 1.50-1.90 (m, 11H), 1.90-2.05

(m, 1H), 2.38 (d, J=7Hz, 2H), 2.40-2.60 (m, 2H), 2.63 (t, J=12Hz, 1H), 2.79 (br s, 2H), 2.87 (br s, 2H), 3.07 (t, J=12Hz, 1H), 4.04 (d, J=13Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.38 (d, J=13Hz, 1H)

元素分析 (C₂₉H₄₂N₂O₅ · HCl · 0.25H₂O として)

計算値: C, 68.61; H, 8.64; N, 5.52; Cl, 6.98; S, 5.84

実験値 68.42 8.66 5.51 7.17 6.45

質量分析値 (FAB-MS) m/z: 467 (M+H)⁺

実施例 175

1- (シクロヘキシルメチルアミノ) -4- [1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメトキシ] ブタン 塩酸塩の合成

i) 1- (ベンジルオキシカルボニル) -4- (ヒドロキシメチル) ピペリジン

【化284】



1- (ベンジルオキシカルボニル) -4- (エトキシカルボニル) ピペリジン (1.0 g, 3.27 mmol) を EtOH (20 ml) に加え、LiBH₄ (0.14 g, 6.55 mmol) を加え、16時間加熱還流した。冷却後、水を加え、減圧濃縮し、CHCl₃で抽出し、MgSO₄で乾燥し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH=20/1) で精製し、油状物として表題化合物を0.63 g (77.3%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.0-1.2 (m, 2H), 1.6-1.8 (m, 3H), 2.8 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.3-7.4 (m, 5H).

ii) 1- (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) -2-ブテン-4-オール

【化285】

シス-2-ブテン-1,4-ジオール (10.0 g, 0.114 mol) を THF (300 ml) に溶解し、-78℃に冷却し、1.6規定 ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (78 ml, 0.125 mol) を10分間で滴下した。20分後、TBDPSCl (31.2 g, 0.114 mol) を加え昇温し、3時間攪拌した。水を加えジエチルエーテルで抽出し、飽和 NaHCO₃水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥後、減圧下溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt/ヘキサン=1/4) で精製し、無色油状物の表題化合物を31.5 g (85%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.05 (s, 9H), 4.01 (m, 2H), 4.26 (d, J=5.9Hz, 2H), 5.6-5.8 (m, 2H), 7.4 (m, 6H), 7.7 (m, 4H)

iii) 1- (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) -4-ヨード-2-ブテン

【化286】

氷冷下 PPh₃ (15.0 g, 57.2 mmol)、イ

H), 7.32 (d, J=7Hz, 1H), 7.42 (t, J=8Hz, 1H), 7.45 (t, J=7Hz, 2H), 7.45-7.55 (m, 1H), 7.82 (d, J=8Hz, 1H), 7.85-8.00 (m, 2H), 8.73 (br s, 2H)

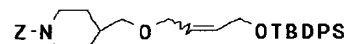
ミダゾール (5.5 g, 80.9 mmol) を THF

(80 ml) に溶解し、よう素 (15 g) の CH₂Cl₂ (200 ml) 溶液を15分間で滴下した。更に30分間攪拌し、ii) で得た化合物 (15 g, 45.9 mmol) の CH₂Cl₂ (50 ml) 溶液を滴下し5℃で一夜攪拌した。希チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、CH₂Cl₂で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt/ヘキサン=1/5) で精製し、淡黄色油状物の表題化合物を15.5 g (77.4%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.06 (s, 9H), 3.9 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 5.8 (m, 1H), 6.0 (m, 1H), 7.4 (m, 6H), 7.7 (m, 4H)

iv) 1- [1- (ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン-4-イルメチル] -4- (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) -2-ブテン

【化287】

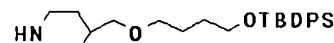


iii) で得た化合物 (1.0 g, 4.01 mmol) を DMF (20 ml) に溶解し、60% 水素化ナトリウム (0.30 g, 7.5 mmol) を加え、20分間攪拌した。1- (ベンジルオキシカルボニル) -4- (ヒドロキシメチル) ピペリジン (2.28 g, 5.2 mmol) を加え3時間攪拌した。水を加え、AcOEtで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt/ヘキサン=1/4) で精製し、淡黄色油状物の表題化合物を0.51 g (22.8%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.06 (s, 9H), 1.1-1.8 (m, 5H), 2.8 (m, 2H), 3.26 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.96 (d, J=4.9Hz, 2H), 4.1-4.3 (m, 6H), 5.12 (s, 2H), 5.7-5.9 (m, 2H), 7.2-7.5 (m, 11H), 7.7 (m, 4H)

v) 1- (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) -4- (ピペリジン-4-イルメトキシ) ブタン

【化288】



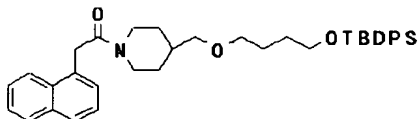
iv) で得た化合物 (2.38 g, 4.27 mmol) を MeOH (20 ml) に溶解し、5%パラジウム炭素 (0.30 g) を加え、接触水素還元した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、無色油状物の表題化合物を

1. 52 g (83.6%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.03 (s, 9H), 1.1-1.2 (m, 2H), 1.6-1.8 (m, 7H), 2.6-2.7 (m, 2H), 3.0-3.7 (m, 8H), 7.3-7.5 (m, 6H), 7.6-7.7 (m, 4H)

v i) 4- [4- (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) プチルオキシメチル] -1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン

【化289】

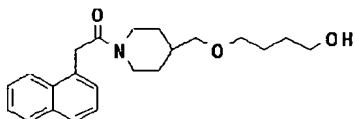


1-ナフチル酢酸 (0.67 g, 3.57 mmol) を CH_2Cl_2 (50 ml) 中に溶解し、v) で得た化合物 (1.52 g, 3.57 mmol)、HOBt (0.73 mg, 5.36 mmol)、NMM (1.08 g, 10.7 mmol) を加え、EDC (1.03 g, 5.36 mmol) を加え室温で2時間攪拌した。 CHCl_3 を加え1規定塩酸、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄後、 MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{AcOEt}/\text{ヘキサン}=2/3$) で精製し、無色油状物として表題化合物を1.69 g (79.7%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.04 (s, 9H), 1.1-1.2 (m, 2H), 1.6-1.8 (m, 7H), 2.6 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 3.1-3.4 (m, 4H), 3.66 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.8 (m, 1H), 7.3-7.7 (m, 10H), 7.76 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H)

v i i) 4- (4-ヒドロキシブトキシメチル) -1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン

【化290】



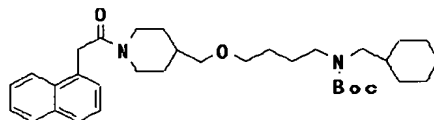
v i) で得た化合物 (1.69 g, 2.85 mmol) を THF (20 ml) に溶解し、1規定フッ化テトラブチルアンモニウム THF 溶液 (4.3 ml, 4.3 mmol) を加え、18時間攪拌した。水を加え AcOEt で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、 MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=20/1$) で精製し、無色油状物の表題化合物を1.0 g (98.8%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.91-1.2 (m, 2H), 1.6-1.8 (m, 6H), 2.4 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.61 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.3-7.7 (m, 4H), 7.77 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H)

v i i i) 1- [N- (t-ブトキシカルボニル) -N

- (シクロヘキシルメチル) アミノ] -4- [1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメトキシ] ブタン

【化291】

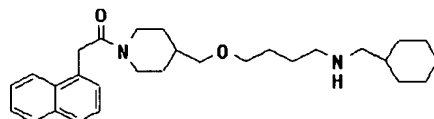


塩化オキサリル (0.72 g, 5.63 mmol) を CH_2Cl_2 (30 ml) 中に溶解し、 -78°C に冷却し、DMSO (0.88 g, 11.3 mmol) を加え15分攪拌した。v i i) で得た化合物 (1.0 g, 2.8 mmol) の CH_2Cl_2 (5 ml) 溶液を滴下し1時間攪拌した。 Et_3N (2.28 g, 22.5 mmol) を加え、室温に昇温した。水を加え CHCl_3 で抽出し、 MgSO_4 で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=20/1$) で精製し、無色油状物を0.89 g 得た。上記油状物 (0.89 mg, 2.52 mmol) を CH_2Cl_2 (10 ml) 中に溶解し、シクロヘキシルメチルアミン (0.30 g, 2.64 mmol) を加え、14時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣に MeOH (10 ml) を加え、 NaBH_4 (0.15 g, 3.78 mmol) を加え3時間攪拌した。水を加え、減圧濃縮し、 CHCl_3 で抽出し、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=20/1$) で精製し、無色油状物を0.83 mg 得た。本油状物を CH_2Cl_2 (20 ml) に溶解し、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.52 g, 2.39 mmol)、 Et_3N (0.37 g, 3.68 mmol) を加え15時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{AcOEt}/\text{ヘキサン}=1/1$) で精製し、無色油状物の表題化合物を0.85 g (55%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.44 (s, 9H), 0.9-1.8 (m, 20H), 2.6 (m, 1H), 2.9-3.4 (m, 9H), 3.8 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.77 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H)

i x) 1- (シクロヘキシルメチルアミノ) -4- [1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメトキシ] ブタン 塩酸塩

【化292】



v i i i) で得た化合物 (0.85 g, 1.46 mmol) を EtOH (10 ml) に溶解し、濃塩酸 (1 ml) を加え3日間攪拌後、減圧濃縮し、表題化合物を0.73 g (定量的) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 0.9-1.8 (m, 20H), 2.7-3.5 (m, 10H), 3.9 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.

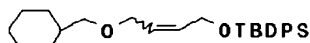
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 451 (M+H) $^+$

実施例 176

1-シクロヘキシルメトキシ-4-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチルアミノ]ブタン 塩酸塩の合成

i) 1-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-シクロヘキシルメトキシ-2-ブテン

【化293】

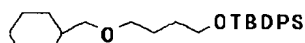


シクロヘキサンメタノール (0.48 g, 4.17 mmol) を DMF (20 ml) 中に溶解し、60% 水素化ナトリウム (0.34 g, 8.34 mmol) を加え、60℃で30分間攪拌した。氷冷下、1-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-ヨード-2-ブテン (2.0 g, 4.58 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。水を加え、AcOEt で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt/ヘキサン=1/20) で精製し、無色油状物として表題化合物を0.81 g (46%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.06 (s, 9H), 0.9-1.8 (m, 11H), 3.21 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.96 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 4.2 (m, 2H), 5.8-5.9 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 6H), 7.6-7.7 (m, 4H)

ii) 1-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-(シクロヘキシルメトキシ)ブタン

【化294】

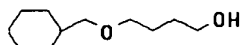


i) で得た化合物 (0.81 g, 1.92 mmol) を MeOH (10 ml) に溶解し、5%パラジウム炭素 (0.10 g) を加え接触水素還元した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt/ヘキサン=1/9) で精製し、無色油状物として表題化合物を0.82 g (定量) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.05 (s, 9H), 0.8-1.8 (m, 15H), 3.17 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.38 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.68 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 7.3-7.5 (m, 6H), 7.6-7.7 (m, 4H)

iii) 4-(シクロヘキシルメトキシ)ブタノール

【化295】



ii) で得た化合物 (0.82 g, 1.93 mmol) を THF (10 ml) に溶解し、1規定 フッ化 テトラブチルアンモニウム-THF 溶液 (2.9 ml, 2.9 mmol) を加え14時間攪拌した。水を加え、AcOEt で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、 MgSO_4 で乾

80 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H)

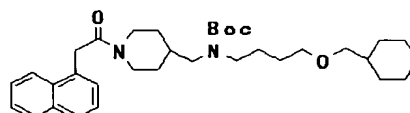
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 451 (M+H) $^+$

燥し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt/ヘキサン=2/3) で精製し、無色油状物として表題化合物を0.25 g (70%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.8-1.8 (m, 14H), 2.7 (m, 1H), 3.24 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.44 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.6 (m, 2H)

iv) 4-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-[4-(シクロヘキシルメトキシ)ブチル]アミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン

【化296】



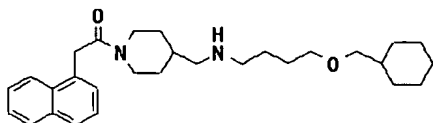
塩化スルフルル (0.34 g, 2.68 mmol) を CH_2Cl_2 (10 ml) に溶解し、-78℃に冷却し、DMSO (0.42 g, 5.36 mmol) を加え15分間攪拌後、iii) で得た化合物 (0.25 g, 1.34 mmol) の CH_2Cl_2 (5 ml) 溶液を滴下し、1時間攪拌した。Et₃N (0.82 g, 8.0 mmol) を滴下し、室温に昇温し1時間攪拌した。水を加え、 CHCl_3 で抽出し、 MgSO_4 で乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。本油状物 (0.24 g, 1.34 mmol) を CH_2Cl_2 (6 ml) に溶解し、4-アミノメチル-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン

(0.45 g, 1.61 mmol) を加え1時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣に MeOH (10 ml) を加え、 NaBH_4 (0.10 g, 2.68 mmol) を加え14時間攪拌した。水を加え、減圧濃縮し、 CHCl_3 で抽出し、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=10/1$) で精製し、無色油状物を0.43 g 得た。本油状物を CH_2Cl_2 (10 ml) に溶解し、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.27 g, 1.24 mmol)、Et₃N (0.19 g, 1.9 mmol) を加え1時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt/ヘキサン=1/1) で精製し、無色油状物として表題化合物を0.49 g (66.4%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.8-1.9 (m, 20H), 1.43 (s, 9H), 2.6 (m, 1H), 2.9-3.2 (m, 7H), 3.38 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.76 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.0 (1H, m)

v) 1-シクロヘキシルメトキシ-4-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチルアミノ]ブタン 塩酸塩

【化297】



iv) で得た化合物 (0.49 g, 0.89 mmol) を EtOH (10 ml) に溶解し、濃塩酸 (1 ml) を滴下し、14 時間攪拌した。減圧濃縮し、表題化合物を

元素分析 ($C_{29}H_{42}N_2O_2 \cdot 1.4 HCl \cdot 0.3 H_2O$ として)

計算値 : C, 68.69; H, 8.75; N, 5.52

実験値 68.95 9.05 5.51

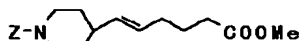
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 451 (M+H)⁺

実施例 177

1- (シクロヘキシルメチルアミノ) -6- [1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イル] ヘキサノ塩酸塩の合成

i) メチル 6- [1- (ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] -5-ヘキサネート

【化 298】



臭化 (4-カルボキシブチル) トリフェニルフォスフォニウム (5.32 g, 12 mmol) を THF (100 ml) に溶解し、1 規定 ナトリウム ビス (トリメチルシリル) アミド THF 溶液 (24 ml, 24 mmol) を加え 10 分間攪拌した。1- (ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン-4-カルボキシアルデヒド (2.43 g, 10 mmol) を加え 3 日間攪拌を続けた。1 規定塩酸を加え、CHCl₃ で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥後、減圧濃縮し、残渣に MeOH (50 ml) を加え、濃硫酸 (1 ml) を滴下し、3 時間加熱還流した。減圧濃縮し、CHCl₃ で抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt/ヘキサン=1/3) で精製し、無色油状物の表題化合物を 1.84 g (53.3%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.2-2.5 (m, 10H), 2.7-2.9 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.0-4.2 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.2-5.4 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 5H)

ii) メチル 6- (ピペリジン-4-イル) ヘキサネート

【化 299】



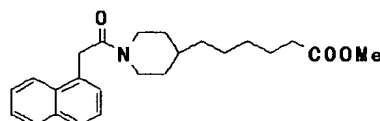
i) で得た化合物 (1.84 g, 5.33 mmol) を MeOH (50 ml) に溶解し、5% パラジウム炭素 (0.20 g) を加え接触水素還元した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し、無色油状物の表題化合物を 0.96 g (84.4%) 得た。

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : 1.0-1.8 (m, 13H), 2.31 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.6 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.64 (s, 3H)

0.45 g (定量的) 得た。

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : 0.9-1.9 (m, 20H), 2.7 (m, 1H), 2.88 (d, J=7.3 Hz, 2H), 3.9 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.23 (d, J=6.8 Hz, 2H), 3.45 (t, J=5.8 Hz, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.80 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J=7.8 Hz, 1H)

iii) 4- [5- (メトキシカルボニル) ペンチル] -1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン
【化 300】

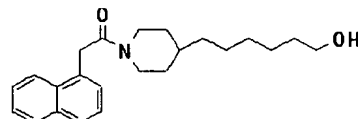


1-ナフチル酢酸 (0.84 g, 4.5 mmol) を CH₂Cl₂ (20 ml) に溶解し、4- [5- (メトキシカルボニル) ペンチル] ピペリジン (0.96 g, 4.5 mmol)、HOBt (0.91 g, 6.75 mmol)、NMM (0.91 g, 9 mmol) を加え、最後に EDC (1.29 g, 6.75 mmol) を加え室温で 4 時間攪拌した。CHCl₃ を加え 1 規定塩酸、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄後、無水 MgSO₄ 乾燥し、溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt/ヘキサン=1/1) で精製し、表題化合物を 1.61 g (93.8%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.8-1.8 (m, 13H), 2.29 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.8 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.77 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.3 Hz, 1H)

iv) 4- (6-ヒドロキシヘキシル) -1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン

【化 301】



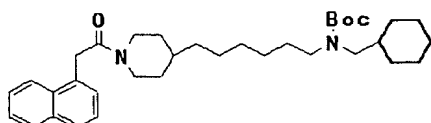
iii) で得た化合物 (0.64 g, 1.68 mmol) を THF (10 ml) に溶解し、氷冷下、1 規定 ボラン- THF 溶液 (1.4 ml, 1.4 mmol) を滴下し、2 時間攪拌した。水を加え、AcOEt で抽出し、MgSO₄ で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt/ヘキサン=3/1) で精製し、表題化合物を 0.20 g (33.7%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.8-1.8 (m, 13H), 2.6 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 3.62 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.

7. (m, 1H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.76 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.3Hz, 1H)

v) 1-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(シクロヘキシルメチル)アミノ]-6-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イル]ヘキサン

【化302】



塩化オキサリル (0.15 g, 1.13 mmol) を CH_2Cl_2 (30 ml) に溶解し、 -78°C に冷却後、DMSO (0.18 g, 2.26 mmol) を滴下し、15分間攪拌した。iv) で得た化合物 (0.20 g, 0.57 mmol) の CH_2Cl_2 (5 ml) 溶液を滴下し、1時間攪拌した。Et₃N (0.35 g, 3.4 mmol) を加え、室温に昇温し1時間攪拌した。水を加え、 CHCl_3 で抽出し、 MgSO_4 で乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。本油状物を CH_2Cl_2 (10 ml) に溶解し、シクロヘキシルメチルアミン (0.07 g, 0.6 mmol) を加え1時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣に MeOH (10 ml) を加え、 NaBH_4 (0.045 g, 1.2 mmol) を加え14時間攪拌した。水を加え、減圧濃縮し、 CHCl_3 で抽出し、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=10/1$) で精製し、無色油

元素分析 ($\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値: C, 74.00; H, 9.36; N, 5.75; Cl, 7.28

実験値 73.83 9.34 5.50 7.48

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 449 (M+H)⁺

実施例 178

1-シクロヘキシル-6-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチルアミノ]ヘキサン 塩酸塩の合成

i) メチル 6-シクロヘキシル-5-エキセネート

【化304】



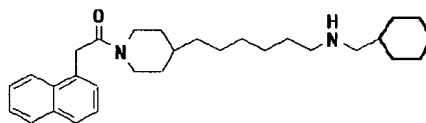
臭化 (4-カルボキシブチル) トリフェニルフォスフィonium (5.32 g, 12 mmol) を THF (100 ml) に溶解し、1規定 ナトリウム ビス(トリメチルシリル)アミド THF 溶液 (24 ml, 24 mmol) を滴下し、10分間攪拌した。シクロヘキシルカルボキシアルデヒド (1.12 g, 10 mmol) を加え15時間攪拌した。1規定 塩酸を加え、 CHCl_3 で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後、減圧濃縮し、残渣を MeOH (100 ml) に溶解し、濃硫酸 (1 ml) を加え24時間加熱還流した。冷却後、減圧濃縮し、 CHCl_3 で抽出し、水洗後、 MgS

状物を 0.19 g 得た。本油状物を CH_2Cl_2 (10 ml) に溶解し、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.14 g, 0.64 mmol)、Et₃N (0.09 g, 0.85 mmol) を加え3日間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{AcOEt}/\text{ヘキサン}=1/2$) で精製し、無色油状物として表題化合物を 0.18 g (58%) 得た。

¹H-NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.8-1.8 (m, 26H), 2.6 (m, 1H), 2.9-3.2 (m, 5H), 3.8 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.77 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.99 (d, J=7.8Hz, 1H)

vi) 1-(シクロヘキシルメチルアミノ)-6-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イル]ヘキサン 塩酸塩

【化303】



v) で得た化合物 (0.18 g, 0.33 mmol) を EtOH (8 ml) に溶解し、濃塩酸 (1 ml) を滴下し、一夜攪拌した。減圧濃縮し、表題化合物を 0.16 g (定量的) 得た。

¹H-NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 0.8-1.8 (m, 26H), 2.7 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.9-3.1 (m, 3H), 3.9 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.80 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.99 (d, J=7.8Hz, 1H)

元素分析 ($\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値: C, 74.00; H, 9.36; N, 5.75; Cl, 7.28

実験値 73.83 9.34 5.50 7.48

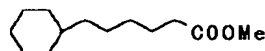
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 449 (M+H)⁺

O_4 で乾燥し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{AcOEt}/\text{ヘキサン}=1/9$) で精製し、無色油状物として表題化合物を 1.73 g (82.3%) 得た。

¹H-NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.0-2.4 (m, 17H), 3.67 (s, 3H), 5.1-5.3 (m, 2H)

ii) 6-(シクロヘキシル)カプロン酸メチル

【化305】

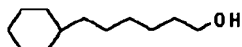


i) で得た化合物 (1.73 g, 8.23 mmol) を MeOH (50 ml) に溶解し、5%パラジウム炭素 (0.20 g) を加え、接触水素還元した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し、無色油状物として表題化合物を 1.73 g (定量的) 得た。

¹H-NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.8-1.8 (m, 19H), 2.30 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.66 (s, 3H)

iii) 6-(シクロヘキシル)エキサノール

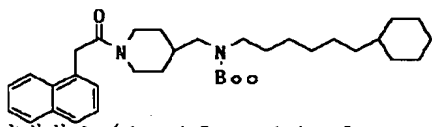
【化306】



i i) で得た化合物をジエチルエーテル (20 ml) に溶解し、 LiAlH_4 (0.37 g, 9.82 mmol) を加え 18 時間攪拌した。氷冷下、水、1 規定酸性ソーダ水溶液を加えて攪拌し、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt/ヘキサン=1/4) で精製し、無色油状物として表題化合物を 1.03 g (44.5%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.8-1.8 (m, 22H), 3.7 (m, 2H)

i v) 1-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-[1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] アミノ]-6-(シクロヘキシル) ヘキサン【化307】



塩化オキサリル (1.42 g, 11.2 mmol) を CH_2Cl_2 (30 ml) に溶解し、 -78°C に冷却後、 DMSO (1.75 g, 22.4 mmol) を加え 15 分間攪拌した。6-(シクロヘキシル) ヘキサノール

(1.03 g, 5.59 mmol) の CH_2Cl_2 (10 ml) 溶液を滴下し、1 時間攪拌した。 Et_3N (3.4 g, 33.5 mmol) を加え、室温に昇温し 1 時間攪拌した。水を加え、 CHCl_3 で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、 MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮し、油状物を得た。本油状物を CH_2Cl_2 (30 ml) に溶解し、4-アミノメチル-1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン (1.58 g, 5.6 mmol) を加え 1 時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣に MeOH (30 ml) を加

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 449 (M+H) $^+$

実施例 179

AMPA チャネル選択性試験 AMPA 受容体、および NMDA 受容体イオンチャネル遮断作用の評価を Blasco 等の方法 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 6528-6532 (1993)) を参考にして、以下の様に行った。アフリカツメガエル (雌性、浜松生物教材、三協ラボ) より摘出した卵母細胞に、ラット脳 poly(A) $^+$ RNA (市販; CLONTECH 社製、またはラット脳より抽出したもの) を注入し、penicillin (10000 U/ml)-streptomycin (10 mg/ml) 混液 (シグマ社製) を含む MBS (Ca^{2+} 含) に移し、 19°C インキュベーター内で培養した。AMPA レセプター遮断作用の測定には注入 4 日後から、NMDA レセプター遮断作用の測定には 5 日後から実験に用いた。

AMPA チャネル選択性試験

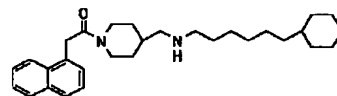
AMPA レセプター遮断作用の測定 : オオサイト用フローバスに、Ringer 液 (AMPA 用: 90 mM NaCl, 1 mM KCl, 10 mM HEPES, 1.7 mM MgCl_2 , 0.1 mM CaCl_2 , pH 7.6)

え、 NaBH_4 (0.32 g, 8.4 mmol) を加え 14 時間攪拌した。水を加え、減圧濃縮し、 CHCl_3 で抽出し、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄後、 MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=10/1$) で精製し、無色油状物を 2.23 g 得た。本油状物を CH_2Cl_2 (30 ml) に溶解し、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1.63 g, 7.46 mmol)、 Et_3N (1.0 g, 9.94 mmol) を加え 1 時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt/ヘキサン=2/3) で精製し、無色油状物として表題化合物を 1.99 g (65%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.8-1.9 (m, 26H), 2.6 (m, 1H), 2.9-3.2 (m, 5H), 3.8 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.77 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 9.8 (m, 1H)

v) 1-シクロヘキシル-6-[1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチルアミノ] ヘキサン塩酸塩

【化308】



i v) で得た化合物 (1.99 g, 3.63 mmol) を EtOH (20 ml) に溶解し、濃塩酸 (1 ml) を滴下し、18 時間攪拌した。減圧濃縮し、表題化合物を 1.77 g (定量的) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 0.8-2.0 (m, 26H), 2.7 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.9-3.2 (m, 3H), 4.0 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.80 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H)

を灌流 (流速 5 ml/分) した。2本のガラス微小電極を水平に対し約 45° の角度で、左右から卵母細胞に刺入した。刺入し、静止膜電位が安定した後に膜電位を -70 mV に固定した。灌流液を AMPA 受容体のアゴニストであるカイニン酸 $300\text{ }\mu\text{M}$ (シグマ社製) 含有のものに切り替え、30秒間適用した。その際に AMPA レセプターのイオンチャンネルを通して細胞内へ流入する電流を測定した。約 3分間隔でこの反応を記録した後に、灌流液をカイニン酸 ($300\text{ }\mu\text{M}$) と検体含有のものに切り替え、同様に 30秒間適用した。カイニン酸のみを適用した時の電流の大きさ (A) と検体共存下での電流の大きさ (B) とを比較し、検体の AMPA 受容体遮断作用を求めた。

NMDA レセプター遮断作用の測定 : オオサイト用フローバスに、Ringer 液 (NMDA 用: 98 mM NaCl, 1 mM KCl, 15 mM HEPES, 2.0 mM BaCl_2 , 0.1 mM CaCl_2 , pH 7.6) を灌流した。AMPA 受容体遮断作用測定時と同様にガラス微小電極を刺入し、静止膜電位が安定した後に膜電位を -7

0mVに固定した。灌流液をNMDA受容体のアゴニストである300 μ M NMDA (RBI社製) と10 μ M グリシン (シグマ社製) 含有のものに切り替え、30秒間適用した。その際にNMDA受容体のイオンチャンネルを通して細胞内へ流入する電流を測定した。約3分間隔でこの反応を記録した後、灌流液を300 mM NMDAと10 mMグリシンと検体含有のものに切り替え、同様に30秒間適用した。NMDAとグリシンのみを適用した時の電流の大きさ (D) と検体共存下での電流の大きさ (E) とを比較し、検体のNMDA受容体遮断作用を求めた。

抑制率の算出方法

Ca²⁺透過性AMPAレセプター遮断作用 : 検体の作用を調べた後に、Ca²⁺透過性AMPA受容体に対して強い遮断作用をもつジョロウグモ毒素JSTX-3 (和光純薬製) (3 mM) とカイニン酸 (300 mM) を含む液を適用した。この時に流れる電流を測定し、この電流の大きさ (C) をCa²⁺

非透過性AMPA受容体を介したものとした。3mMのJSTX-3による抑制率をCa²⁺透過性AMPA受容体の100%抑制とみなして、検体による抑制率をJSTX-3に対する相対値で表した。

$$\text{抑制率} [\%] = (A - B / A - C) \times 100$$

NMDAレセプター遮断作用 : NMDAとグリシンのみを適用した時の電流の大きさに対する抑制率を以下のように求めた。

$$\text{抑制率} [\%] = \{ 1 - (E / D) \} \times 100$$

各チャンネルに対する阻害活性 (IC₅₀値) とその比 (NMDA/AMPA) を表1に示す。JSTX-3、及びNASに比較して本発明化合物はAMPAチャンネルに対して高い選択性を示している。

表1 AMPA受容体イオンチャンネル選択性

【表1】

| 実施例番号 | IC ₅₀ (AMPA) (μ M) | IC ₅₀ (NMDA) (μ M) | NMDA/AMPA |
|--------|--|--|-----------|
| 1 | 0.25 | 13.6 | 54.5 |
| 4 | 0.71 | 12.4 | 16.9 |
| 7 | 0.37 | 7.4 | 20.0 |
| 20 | 0.35 | 48.9 | 140.0 |
| 28 | 0.96 | 8.3 | 8.60 |
| 30 | 0.25 | 9.0 | 36.0 |
| 44 | 0.73 | 14.7 | 20.2 |
| 45 | 1.10 | 5.6 | 5.1 |
| 48 | 0.74 | 4.1 | 55.4 |
| 69 | 0.27 | 1.6 | 59.3 |
| 70 | 1.70 | 6.0 | 35.3 |
| 77 | 1.50 | 9.5 | 6.3 |
| 78 | 0.72 | 7.6 | 10.6 |
| 80 | 0.77 | 3.9 | 5.1 |
| 84 | 0.17 | 2.0 | 11.8 |
| 108 | 0.28 | 17.8 | 64.3 |
| 151 | 0.56 | 1.3 | 23.2 |
| JSTX-3 | 0.28 | 0.98 | 3.5 |
| NAS | 0.69 | 0.44 | 0.64 |

実施例180

収縮期血圧の変化

ウレタン麻酔下、雄性Wisterラットの大腿動脈および大腿静脈にカニューレーションし、大腿動脈のカニューレを血圧トランスデューサーにつなぎ血圧を測定した。検体は、血圧が一定した後、大腿静脈のカニューレを介して3mg/kg (bolus) 投与した。*印を付したものは、3mg/kg (bolus) 投与した。収縮期血圧の最大変化を表2に示した。NASに比較して、本発明の化合物は血圧に対する影響がほとんどないことが判明した。

は、3mg/kg (bolus) 投与した。収縮期血圧の最大変化を表2に示した。NASに比較して、本発明の化合物は血圧に対する影響がほとんどないことが判明した。

表2 血圧に対する影響

【表2】

| 実施例番号 | 収縮期血圧の最大変化 (mmHg) |
|-------|-------------------|
| NAS | -54.8* |
| 1 | +11.0 |
| 3 | +13.0 |
| 5 | +5.0 |

| | |
|----|----------|
| 6 | + 2. 0 + |
| 7 | + 1 8. 0 |
| 8 | + 1 4. 0 |
| 10 | - 1. 0 |
| 11 | + 7. 0 |
| 12 | - 3. 0 |
| 13 | + 7. 0 |
| 14 | - 1. 0 |
| 15 | + 2 0. 0 |
| 16 | + 1 6. 0 |
| 17 | + 2 0. 0 |
| 18 | + 1 0. 0 |
| 19 | + 1 1. 0 |
| 20 | + 1 6. 0 |
| 23 | + 1 3. 0 |
| 24 | + 8. 0 |
| 26 | + 1 1. 0 |
| 27 | + 5. 0 |
| 28 | - 1. 0 |
| 29 | - 5. 0 |
| 33 | + 9. 0 |
| 35 | + 9. 0 |
| 38 | + 1 0. 0 |
| 40 | + 8. 0 |
| 42 | + 1 1. 0 |
| 43 | + 1 8. 0 |
| 44 | + 1 0. 0 |
| 47 | - 4. 0 |
| 48 | + 9. 0 |
| 49 | + 1 0. 0 |
| 50 | + 1 0. 0 |
| 51 | + 7. 0 |
| 52 | + 7. 0 |
| 53 | + 1 4. 0 |
| 55 | + 2. 0 |
| 56 | - 4. 0 |
| 57 | + 1 1. 0 |
| 58 | + 7. 0 |
| 59 | + 7. 0 |
| 60 | 0. 0 |
| 61 | + 1. 0 |
| 62 | + 8. 0 |
| 63 | - 3. 0 |
| 65 | + 1 6. 0 |
| 67 | + 5. 0 |
| 69 | + 4. 0 |
| 70 | + 3. 0 |
| 71 | + 9. 0 |
| 73 | - 6. 0 |
| 75 | + 8. 0 |

| | |
|-----|-------|
| 76 | +5.0 |
| 77 | +15.0 |
| 78 | +12.0 |
| 79 | +13.0 |
| 80 | +8.0 |
| 81 | -12.0 |
| 82 | +19.0 |
| 93 | +5.0 |
| 104 | +16.0 |
| 106 | +1.0 |
| 107 | +11.0 |
| 108 | +8.0 |
| 109 | -5.0 |
| 111 | +19.0 |
| 112 | +7.0 |
| 114 | +9.0 |
| 116 | +20.0 |
| 120 | -7.0 |
| 121 | +4.0 |
| 122 | -9.0 |
| 123 | +2.0 |
| 124 | -8.0 |
| 135 | +11.0 |
| 137 | +10.0 |
| 141 | +4.0 |
| 142 | +7.0 |
| 143 | -3.0 |
| 144 | -10.0 |
| 145 | +11.0 |
| 146 | +6.0 |
| 148 | +12.0 |
| 149 | +11.0 |
| 151 | -2.0 |
| 152 | +3.0 |
| 153 | +5.0 |
| 154 | -2.0 |
| 158 | +12.0 |
| 159 | +15.0 |
| 161 | +2.0 |
| 162 | -3.0 |
| 163 | +4.0 |
| 164 | -8.0 |
| 165 | -6.0 |
| 167 | -10.0 |
| 169 | -1.0 |
| 170 | -4.0 |
| 171 | +8.0 |
| 172 | -6.0 |
| 173 | -7.0 |

実施例 181

スナネズミによる脳虚血再灌流モデルにおける評価
 体重55～70 g (10週令) スナネズミを用いた。これらの動物は恒温 (23±2℃)、恒湿 (55±5%)、12時間明暗サイクル (7:00～19:00) 環境下で飼育し、水および餌を自由に摂取させた。被検検体を注射用生理食塩液に2.5、5および10 mg/2ml/kgとなるように溶解し、又は、懸濁液とし、虚血再灌流直後、2、4、6時間後の計4回腹腔内投与した。10週令のスナネズミの頸動脈を1.5% halothane, N₂O 700 ml/min, O₂ 300 ml/minの吸入麻酔下で剥離し、糸をかけた。麻酔を中止した約5分後から、動脈クリップで頸動脈を閉塞し、5分間脳虚血を負荷した。その後、クリップを外し血流を再開した。虚血負荷後5日目にスナネズミを1.5% halothane, N₂O 700 ml/min, O₂ 300 ml/minの吸入麻酔下で断頭し、脳を取り出した。取り出した脳は、視床前後で冠状切断し、2

～3日間、10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。その後、脳から海馬を含む3 mm厚の前額断面に切り出し、再び10%中性緩衝ホルマリン液で1日、固定した後、薄切切片を作成し、ヘマトキシリン-エオジン染色し病理標本を作成した。海馬CA1領域の左右0.5 mm幅の生存神経細胞数を計測し、1 mm幅あたりの海馬CA1生存細胞数を算出した。

{ (海馬CA1右側0.5 mm幅の生存細胞数) × 2 + (海馬CA1左側0.5 mm幅の生存細胞数 × 2) } / 2

検体を投与しなかった群では、海馬CA1領域に正常な形態で生存する錐体神経細胞はほとんど無い。本発明化合物は末梢投与で神経細胞死を抑制し脳保護作用を示した (表3)。

表3 脳虚血モデルラットにおける脳保護作用

【表3】

| 実施例番号 | 投与量 (mg/Kg, 4回) | 生存細胞数 |
|-------|-----------------|-------|
| 1 | 10 | 178 |
| 27 | 5 | 71 |
| 49 | 10 | 63 |
| 71 | 10 | 88 |
| 79 | 10 | 43 |
| 113 | 10 | 21 |
| 114 | 10 | 45 |
| 121 | 5 | 41 |
| 154 | 10 | 87 |

フロントページの続き

| (51) Int. Cl. 7 | 識別記号 | F I | テーマコード (参考) |
|-----------------|---------|---------|-------------|
| A 6 1 K | 31/4545 | A 6 1 K | 31/4545 |
| | 31/5377 | | 31/5377 |
| A 6 1 P | 25/14 | A 6 1 P | 25/14 |
| | 25/16 | | 25/16 |
| | 25/28 | | 25/28 |
| C 0 7 D | 401/06 | C 0 7 D | 401/06 |
| | 401/14 | | 401/14 |
| | 405/12 | | 405/12 |
| | 409/14 | | 409/14 |
| | 413/06 | | 413/06 |
| | 413/12 | | 413/12 |
| | 413/14 | | 413/14 |
| | 417/12 | | 417/12 |

F ターム(参考) 4C054 AA02 CC04 CC08 DD01 EE01
FF03 FF16
4C063 AA01 AA03 BB01 BB04 BB07
BB08 BB09 CC10 CC14 CC25
CC26 CC51 CC54 CC62 CC78
CC79 CC81 CC92 DD03 DD06
DD10
4C086 AA02 AA03 BC21 BC28 BC38
BC39 BC68 BC73 BC82 GA02
GA07 GA08 GA09 GA10 GA12
MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA15
ZA16